

UNTERSUCHUNGEN ZUM IMMUNITÄTSSTATUS GEGEN
MASERN, MUMPS, RÖTELN, WINDPOCKEN UND
TUBERKULOSE IN BAYERN 1975 – 1983

HANS GEORG VON MANZ

*Diss
München
1985*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554826_0065

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Spiess

UNTERSUCHUNGEN ZUM IMMUNITÄTSSTATUS GEGEN MASERN, MUMPS,
RÖTELN, WINDPOCKEN UND TUBERKULOSE IN BAYERN 1975 - 1983

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans Georg von Manz
aus München
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Dr. med. habil. C. E. Pilars de Pilar
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Spiess
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Oktober 1985

Meiner Mutter in dankbarem Gedenken

Herrn Dr. med. habil. Pilars de Pilar möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und sein stets wohlwollendes Interesse an der Arbeit sehr herzlich danken.

Frau Dr. Ch. Epp vom Bayerischen Landesuntersuchungsamt und ihren Mitarbeitern danke ich für die Ausfertigung der serologischen Tests.

Dem Deutschen Grünen Kreuz danke ich für die materielle Unterstützung, die die Durchführung eines Teils der serologischen Tests erst möglich machte.

<u>Inhalt</u>	<u>Seite</u>
1. Einleitung.....	1
2. Derzeitige epidemiologische Bedeutung von Masern, Mumps, Röteln, Varizellen und Tuberkulose.....	3
2.1 Masern.....	3
2.2 Mumps.....	4
2.3 Röteln.....	6
2.4 Varizellen.....	8
2.5 Tuberkulose.....	9
3. Ziel der Arbeit.....	13
4. Untersuchungsgut und Methoden.....	17
4.1 Serumproben.....	17
4.1.1 Masern.....	17
4.1.2 Mumps.....	17
4.1.3 Röteln.....	18
4.1.4 Varizellen.....	19
4.1.5 Tuberkulose.....	19
4.2 Serologische Tests.....	20
4.2.1 Masern-HAH-Test.....	20
4.2.2 Mumps-HAH-Test.....	21
4.2.3.1 Röteln-HAH-Test.....	22
4.2.3.2 Röteln-HiG.....	22
4.2.3.3 Röteln-ELISA.....	23
4.2.4 Varicella-ELISA.....	24
4.2.5 Tuberkulintest.....	25
4.3 Statistische Methoden.....	26

5.	Ergebnisse.....	28
5.1	Masern.....	28
5.2	Mumps.....	34
5.3	Röteln.....	40
5.4	Varizellen.....	51
5.5	Tuberkulose.....	57
6.	Diskussion.....	60
6.1	Masern.....	60
6.2	Mumps.....	65
6.3	Röteln.....	69
6.4	Varizellen.....	77
6.5	Tuberkulose.....	78
7.	Zusammenfassung.....	83
8.	Literatur.....	86

Abkürzungen:

HAH-Test: Hämagglutinationshemmtest

HiG-Test: Hämolysen-in-Gel-Test

ELISA: Enzyme-Linked-Immuno-Absorbent-Assay

KBR: Komplementbindungsreaktion

TBC: Tuberkulose

BCG: Bazillus Calmette-Guérin

GMT: geometrischer Mitteltiter

we: weiblich

männlich

pos.: positiv

neg.: negativ

1. Einleitung

Zum Anliegen der Medizin gehört das Behandeln von Krankheiten - die Therapie -, aber auch die Vorbeugung - die Prophylaxe. Gerade bei den Infektionskrankheiten konnte die Medizin in den vergangenen hundert Jahren beträchtliche Erfolge erzielen. Zum einen wurden die Krankheitserreger entdeckt, dann die antibiotische Therapie entwickelt und mit der Erforschung der Immunität die Impfstoffe. So sind wir heute in der Lage, fast alle bakteriellen Infektionen mit großem Erfolg behandeln bzw. heilen zu können; zudem stehen uns für viele bakterielle und vor allem auch virale Infektionen Impfstoffe zur Verfügung, die die Erkrankung und Ausbreitung dieser Krankheiten verhindern können.(27)

Um diese Errungenschaften der forschenden Medizin zur Geltung zu verhelfen, bedarf es einer vernünftigen, wirksamen Gesundheitspolitik. Epidemiologische Studien liefern einen Beitrag zur Kontrolle der gegenwärtigen Gesundheitspolitik und zur Entwicklung neuer Richtlinien.

Gegen Masern, Mumps und Röteln sind seit Anfang bzw. Mitte der 70er Jahre wirksame Impfstoffe auf dem Markt (1). Auch gegen Varizellen ist seit 1974 ein Impfstoff bekannt (49) und seit 1984 zugelassen. Gegen die Tuberkuloseinfektion gibt es die bewährte BCG-Impfung (13). In der vorliegenden Arbeit ist der Immunstatus von o.g. Krankheiten an Hand ausgewählter Bevölkerungsgruppen untersucht worden. Dabei wurde für Masern, Mumps und Röteln mit dem Hämagglutinationshemmtest (HAH-Test) eine Methode verwendet, die seit den 60er Jahren gut reproduzierbar ist.

Für Varizellen steht neuerdings ein serologisches Verfahren (ELISA) zur Verfügung, das über Jahrzehnte Antikörper anzeigt, während bisher mit der Komplementbindungsreaktion (KBR) nur frische Infektionen erkennbar waren. Für Tuberkulose ist der am besten reproduzierbare Test der intrakutane

Tuberkulintest. Die serologischen Tests bzw. der Tuberkulintest zeigen - selbst wenn auch sie in wenigen Prozent unspezifisch oder falsch negativ reagieren - in einer epidemiologischen Studie den Immunstatus der untersuchten Bevölkerungsgruppe an. Sie sind somit anderen epidemiologischen Vorgehensweisen wie etwa anamnestischen Erhebungen oder Statistiken über die Ausgabe von Impfstoffen weit überlegen.

Die hier gewonnenen Daten zum objektiven Immunstatus dienen als Grundlage für eine in ca. 5 - 10 Jahren, mit den selben Tests und an ähnlichen Bevölkerungsgruppen zu wiederholende Untersuchung. Durch den Vergleich der zu den verschiedenen Zeitpunkten durchgeführten Untersuchungen lassen sich dann Tendenzen im Immunstatus ablesen, die wiederum als Grundlage einer Impfpolitik dienen können.

Ein Beispiel, wie sich Veränderungen in der Durchseuchung auf Grund der Serologie relativ genau feststellen lassen, ist in dieser Arbeit mit der Untersuchung auf Rötelnantikörper an jungen Erwachsenen gegeben: Die Immunstatus von 1983/84 kann mit dem von 1979/80 verglichen werden (s. 6.3).

2. Derzeitige epidemiologische Bedeutung von Masern, Mumps, Röteln, Varizellen und Tuberkulose

2.1 Masern

Masern werden durch ein RNA-Virus übertragen, das zur Familie der Paramyxoviridae gehört. Es gibt nur einen einzigen serologischen Typ des Virus. Der Mensch stellt das einzige Reservoir für den Erreger dar, Zwischenüberträger scheint es nicht zu geben.

Masern sind in der ganzen Welt verbreitet. Früher - vor den Impfkationen - traten Masernepidemien in dicht besiedelten Gebieten alle zwei bis vier Jahre auf. Die Krankheitsempfänglichkeit ist sehr groß: sie liegt bei 90 - 95%, subklinische Verläufe sind selten. Die Inzidenzspitze lag früher im Alter von 5 - 10 Jahren; fast alle Erwachsene waren immun.

Heutzutage, nach Beginn des Impfprogramms, scheinen sich die Erkrankungen - zumindest in den USA - ins spätere Alter zu verschieben, so daß sie z. T. erst bei Heranwachsenden oder jungen Erwachsenen, die nicht, erfolglos, oder zu früh (vor dem 15. Lebensmonat) geimpft worden sind, auftreten (3).

In der Bundesrepublik rechnet man z.Z. mit jährlich 500 000 Masernerkrankungen, 500 Masernenzephalitiden und 80 Masern-todesfällen. "Besonders gefährdet sind Kinder mit chronisch pulmonalen Erkrankungen, Säuglinge ohne mütterlichen Masernschutz, aber auch Erwachsene über 40 Jahre." (1, S.12.15)

Die Bedeutung der Masern liegt in ihren besonderen Verlaufsformen und vor allem in ihren Komplikationen.

Sehr selten finden sich Fälle von foudroyant-toxisch verlaufenden Masern, mit der Gefahr von fatalen Hämorrhagien. Bei Kindern mit schweren konsumierenden Grundleiden wie Mukoviszidose, Histiozytose X oder Leukämie können Masern - die dabei auch ohne Exanthem auftreten - eine tödliche Riesenzellpneumonie hervorrufen.

Die Hauptkomplikation der Masern sind Otits media, Pneumonie und Enzephalitis.

Die Pneumonie kann durch das Masern-Virus selbst ausgelöst werden; häufiger ist jedoch eine Bronchopneumonie als Sekundärinfektion.

Eine Myokarditis ist selten. Neurologische Komplikationen sind bei Masern häufiger als bei den anderen exanthemischen Infekten. Der Verlauf einer Masernenzephalitis ist nicht vorhersagbar. Ein dauernder Hirnschaden ist bei 20 - 30% der erkrankten Kinder zu befürchten.

Die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) ist eine Folge einer anhaltenden Masernvirusinfektion.

Die schweren Komplikationen, vor allem die Masernenzephalitis, sind das Hauptargument für die Forderung nach allgemeiner Masernlebendimpfung. (1, S.12.17)

Das beste Impfalter ist das 2. Lebensjahr ab dem 15. Lebensmonat (43). Bei 95 - 98% der Impflinge schlägt die Impfung mit der Bildung von Antikörpern an.

2.2 Mumps (Parotitis epidemica)

Mumps wird durch ein RNA-Virus der Paramyxovirusgruppe hervorgerufen. Es gibt nur einen bekannten Serotyp. Mumps kommt nur beim Menschen vor, die Übertragung erfolgt durch direkten Kontakt, Tröpfchen- und Schmierinfektion.

Mumps ist auf der ganzen Welt verbreitet; beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen; 85% der Infektionen kommen bei Kindern unter 15 Jahren vor(3, S.770). "Nach den Unterlagen der DDR und den USA zeigt der Mumps einen zyklischen Verlauf mit Gipfeln alle zwei bis drei Jahre. Der Dispositionsindex für Mumps liegt bei 90 - 96%, während der Kontagionsindex nur etwa 40% beträgt."(47, S.12.39) Die subklinischen oder stummen Infektionen spielen bei Mumps eine große Rolle. 30 - 40%

der Infektionen gehören dazu (3). Nach einer Untersuchung war bei mehr als 60% der Kinder vom ersten bis zum sechsten Lebensjahr die Infektion stumm verlaufen, was einer Manifestationsrate von 30% entsprach (47, S.12.39).

Mumps gewinnt zunehmend an Bedeutung, da immer mehr Kinder wegen dieser Erkrankung in stationäre Behandlung aufgenommen werden müssen. Außerdem wird seit zwei Jahrzehnten in Österreich und in Deutschland eine ansteigende Häufigkeit der Mumpsmeningoenzephalitis festgestellt(47). Die reine Mumpsenzephalitis bzw. Enzephalomyelitis ist zwar prognostisch günstiger als die Masernenzephalitis; allerdings haben nur 32% der Erkrankten eine günstige Prognose, bei den anderen bleiben Restschäden (Anfälle, Entwicklungsstörungen, Lähmungen).

Als generalisierte Infektion kann Mumps die verschiedenen Organe befallen. Von besonderer Bedeutung sind neben dem Befall des Nervensystems, der der Genitalien und der des Hörorgans.

Seit 1965 gibt es in den USA zur Prophylaxe einen Impfstoff gegen Mumps. In Deutschland ist der Impfstoff seit Mitte der 70er Jahre im Handel. Es handelt sich um ein abgeschwächtes Lebendvakzin des Jeril-Lynn-B-Stamms. Man verabreicht die Impfung ab dem 15. Lebensmonat. Die Mumpsimpfung kann auch gut in Kombination als Masern-Mumps- oder Masern-Mumps-Röteln-Mehrfachimpfung gegeben werden (42). Impfreaktionen (z.B. Fieber) kommen kaum vor.

90 - 95% der Geimpften bilden Antikörper, die allerdings niedriger sind als nach einer Mumpserkrankung (47).

2.3 Röteln

Röteln werden durch ein RNA-haltiges Virus der Togagruppe übertragen. Das Rötelnvirus wurde 1962 von WELLER und NEVA isoliert.

Der Mensch ist der einzige natürliche Wirt des Rötelnvirus. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion oder transplazentar. Die Krankheitsempfänglichkeit ist gering: 40 - 60 % verlaufen inapparent. Vor den Rötelnimpfaktionen traten die meisten Krankheitsfälle bei Kindern im Alter von 5 - 14 Jahren auf (3, S.747). Heute erkranken meist Kinder zwischen 3 und 10 Jahren; und "viel häufiger als bei den Masern kommen auch Erkrankungen unter jüngeren, vor allem weiblichen Erwachsenen vor" (52).

Die eigentliche medizinische Bedeutung der Rötelninfektion besteht nicht in den Krankheitserscheinungen bei direkter Ansteckung als vielmehr in der Fähigkeit des Virus bei Embryonen Mißbildungen hervorzurufen, wenn die Mutter sich während der Schwangerschaft mit Röteln infiziert.

Diese Mißbildungen bestehen vor allem in der von GREGG 1941 beschriebenen Trias von:

- kardiovaskulären Schäden (bleibender Ductus arteriosus, Pulmonalstenose, Stenose der Aorta und der Nierenarterien, Fallot'sche Tetralogie, Myocarditis)
- Augenschäden (Katarakt, Retinopathie, Mikrophthalmus, Glaukom)
- Taubheit.

Daneben findet man Hepatitis, thrombocytopenische Purpura, Knochenbeteiligungen (Entkalkungen der Röhrenknochen), Mikrocephalie, Verhaltensanomalien, Autismus (52, 5).

Die mit Rötelnembryopathie geborenen Kinder sind - da die Infektion den ganzen Organismus betrifft - lange Zeit hochinfektiös (z.B. ihr Urin).

Eine Rötelnkrankung hinterläßt in der Regel lebenslange Immunität.

Nach serologischen Untersuchungen vor den Impfkationen hatte in den USA und in anderen kontinentalen Ländern die erwachsene Bevölkerung - gemessen am HAH-Titer von $1: \geq 8$ - zu etwa 80 % (70 - 90 %) Antikörper (3, S.747).

Bald nach den Entdeckung des Rötelnvirus 1962 konnte ein entsprechender Impfstoff entwickelt werden. Verschiedene Stämme sind dafür verwendet worden: In England werden jetzt vor allem die RA 27/3- und Cendehill-Stämme verwendet, in den USA fast ausschließlich der RA 27/3-, der den HPV 77 De5-Stamm abgelöst hat.

Da es sich hierbei um (abgeschwächte) Lebendimpfstoffe handelt, kann die Impfung Krankheitserscheinungen hervorrufen.- Ca. 95% der Geimpften bilden Antikörper (3, S.748).

Die Impfpolitik ist unterschiedlich in den verschiedenen Staaten und Bundesländern. In den USA wird die Impfung für alle Kinder ab dem zweiten Lebensjahr vorgesehen, um die Rötelnasbreitung zu reduzieren. Erwachsene werden nach Wunsch geimpft. In England wird zur Zeit allen Schulmädchen zwischen 11 und 14 Jahren und allen Frauen nach der Geburt - wenn während der Schwangerschaft keine Immunität vorhanden war - die Impfung angeboten. Zusätzlich ist die Impfung für Personen besonderer Risikogruppen vorgesehen (Kinderkrankenschwestern, Lehrerinnen) (53, S.5.82).

In Deutschland besteht die Empfehlung Kinder (beiderlei Geschlechts) nach dem 15. Monat gegen Röteln - eventuell zusammen mit anderen Impfungen gegen Masern und Mumps - zu impfen. Zusätzlich sollen die Mädchen im Alter von 10 - 14 Jahren geimpft werden. Auch sollte jede Frau vor der ersten Schwangerschaft auf Rötelnantikörper untersucht und gegebenenfalls gegen Röteln geimpft werden (40). Auch während der Schwangerschaft werden Rötelnantikörper untersucht und Rötelnimpfungen bei ungeschützten Frauen - passiv in der Frühschwangerschaft bzw. aktiv im Wochenbett - vorgenommen.

2.4 Varizellen

Varizellen (Windpocken) sind eine weitverbreitete, akute Viruskrankheit mit einem bläschenförmigen Exanthem und meist leichter Störung des Allgemeinbefindens.

Ursache ist ein DNA-haltiges Virus der Virengruppe Herpes hominis: Varizellen-Zoster-Virus. Bei der ersten Infektion treten Varizellen auf, der Zoster ist Folge einer Reaktivierung (32).

Die Übertragung erfolgt in der Regel durch Tröpfcheninfektion oder direkten Kontakt.

Die Ansteckungsrate ist hoch. 90% der Erkrankten sind unter zehn Jahre alt. Die größte Krankheitshäufigkeit findet sich bei den 5 - 9-Jährigen, doch kann die Krankheit in jedem Alter vorkommen. In den USA sind 96% der Erwachsenen immun (3, S.756).

Besonders bei Erwachsenen können Varizellen einen schweren Krankheitsverlauf nehmen, und Komplikationen sind häufiger.

Bei den Komplikationen sind an erster Stelle die bakteriellen Sekundärinfektionen zu nennen.

Pneumonie kommt bei Kindern selten vor; bei 20 -30% der erwachsenen Patienten findet man klinische oder radiologische Lungenveränderungen, die bis zu 6 - 12 Wochen bestehen können. Die Pneumonie kann ohne klinische Symptomatik sein, jedoch auch einen raschen fatalen Verlauf nehmen.

Fälle von Purpura fulminans oder hämorrhagischen Windpocken sind berichtet worden.

Die häufigste Komplikation, die das Nervensystem betrifft, ist die postinfektiöse Enzephalitis. Kleinhirnsymptome wie Ataxie, Nystagmus und Tremor sind dafür typisch. Enzephalitiden mit Kleinhirnsymptomatik haben eine bessere Prognose als die mit zerebralen Symptomen (Krämpfe und Koma). Die Gesamtlethalität beträgt 5 - 25%. Bei den restlichen bleiben zu ca. 15% Restschäden wie Anfälle, Entwicklungsstörungen und Verhaltensstörungen.

Bei Neugeborenen verlaufen Windpocken oft tödlich - eine bisher seltene Situation, die bei Verschiebung des Erkrankungsalters etwa durch Impfaktionen häufiger werden könnte. Atypische Verläufe von Windpocken kommen vor allem im Zusammenhang mit anderen Grundkrankheiten vor. Eine bestehende Tuberkulose kann durch Varizellen generalisiert werden. Scharlach kann die Prognose der Varizellen verschlechtern. Von großer Bedeutung sind Windpocken bei Kindern, die unter immunsuppressiver Therapie mit Corticosteroiden oder Antimetaboliten stehen; also bei Patienten mit Leukämie, anderen Neoplasmen oder mit nephrotischem Syndrom sowie bei Kindern, bei denen eine primäre Immuninsuffizienz bekannt ist. Die Prognose der Varizellen bei Kindern mit Leukämie ist ungünstig: In einer Studie von 106 leukämiekranken Kindern, die an Varizellen erkrankt waren, starben 30. (53, S.5.59)

Zur Prophylaxe wurde vor kurzem ein abgeschwächter Lebendimpfstoff entwickelt und getestet. Der Impfstoff ist gut verträglich und wirkungsvoll. Er kann Patienten vor Corticosteroidtherapie ohne Komplikationen gegeben werden. Da das Herpesvirus Krankheiten mit langer - oft jahrelanger - Latenzzeit auslösen kann, ist man mit einer Impfung, die Lebend-Herpes-Viren enthält, zurückhaltend. Dies gilt insbesondere angesichts des in der Regel milden Verlaufs der Varizellen. Bei Patienten, bei denen die Windpocken lebensbedrohlich werden können, wie bei Leukämiekranken, ist eine aktive Impfung in der Remissionsphase, eine passive vor Beginn der Chemotherapie indiziert. (3, S.757f.)

2.5 Tuberkulose

Tuberkulose ist eine nekrotisierende bakterielle Infektion vielgestaltiger Manifestation und weiter Verbreitung. Am häufigsten sind die Lungen betroffen, aber auch Nieren, Knochen, Lymphknoten, Meningen oder der ganze Organismus können befallen werden.

Die Tuberkulose wird meist durch Tröpfcheninhalation übertragen.

Zur Epidemiologie der Tuberkulose werden Statistiken über Mortalität, Meldepflicht, Prävalenz (von Personen mit bestehender, aktiver oder offenen TBC), Röntgenreihenuntersuchung und die Berechnung der jährlichen Infektionsraten (Inzidenz: Erst- und Reinfektionen eines bestimmten Zeitraums) herangezogen. Die Inzidenz ist der zuverlässigste epidemiologische Einzelparameter, da sie unabhängig von kommunalen Tuberkuloseprogrammen ist, d.h. regionale Unterschiede in der Genauigkeit von Tuberkulosemeldungen über Erkrankungs- und Todesfälle finden dabei keinen Eingang.

Die jährliche Infektionsrate - und damit das Infektionsrisiko - wird aus Ergebnissen von Reihenuntersuchungen mit dem Röntgengerät oder dem Tuberkulintest ermittelt. Tuberkulinreihenuntersuchungen werden in bestimmten zeitlichen Abständen wiederholt an repräsentativen Bevölkerungsgruppen durchgeführt (z.B. mit 5 TE i.c.).

Die jährliche Infektionsrate liegt (45) heutzutage in Deutschland bei 0,03 - 0,1%, d.h. es wird höchstens eines von 1000 Kindern pro Jahr mit Tuberkelbakterien infiziert. Nur noch 2 - 5% der Kinder in Mitteleuropa reagieren damit auf Tuberkulin, etwa 90% gelangen nicht infiziert, also tuberkulinnegativ, ins Erwachsenenalter (45).

In England lag die Inzidenz für dort geborene Kinder zwischen 1971 und 1973 bei 0,07%. Bei in England geborenen Kindern asiatischer Eltern, lag das Infektionsrisiko bei 0,5%, bei außerhalb England geborenen Kindern bei 1,56% (53, 5.292). Das Infektionsrisiko nimmt in zivilisierten Länder, wie England oder Deutschland jährlich um 10% ab. In Entwicklungsländern hingegen ist das Infektionsrisiko um 20 - 50 mal höher.

Die Tuberkulose gehört zu den zehn häufigsten Todesursachen in der Welt. Zwar konnte die Krankheit, vor allem in zivilisierten Ländern, durch gesundheitspolitische Maßnahmen und

die Möglichkeiten der Chemotherapie beträchtlich eingedämmt werden: so sank die Morbidität von Kindern unter 15 Jahren in Deutschland von 245,3/100.000 im Jahre 1953 auf 9,1/100.000 im Jahr 1980, die Mortalität von 4,1/100.000(1953) auf 0,006/100.000 im Jahr 1975 (45); 1983 starb in Bayern kein Kind unter 15 Jahren mehr an Tuberkulose (2).

In den Entwicklungsländern ist die Abnahme der jährlichen Inzidenz gering, und liegt mit 2 - 5% noch sehr hoch. Schwere Krankheitsverläufe (Miliartuberkulose oder tuberkulöse Meningitis) finden sich besonders bei Kleinkindern und bei Heranwachsenden.

Wird ein Tuberkulosefall rechtzeitig entdeckt und adäquat (chemotherapeutisch) behandelt, ist die Prognose im allgemeinen gut.

Zur Kontrolle der Tuberkulose sind daher folgende Punkte entscheidend:

1. die Aufdeckung von Infektionsquellen. Diese können so einer Behandlung zugeführt werden und stellen dann keine weitere Infektionsgefahr dar. Dies ist die bedeutendste Tuberkulosekontrollmaßnahme in (zivilisierten) Ländern mit niedriger Inzidenz (Expositionsprophylaxe).
2. die Aufdeckung von Personen, die mit Tuberkulose infiziert sind, aber noch nicht erkrankt sind. Bei diesen Personen kann durch präventive Chemotherapie die Krankheit verhütet werden.
3. die Aufdeckung nicht infizierter Personen. Diese können durch die BCG-Impfung geschützt werden. Diese Maßnahme ist besonders in Gebieten hoher Inzidenz (mehr als 0,5%) sinnvoll (Dispositionsprophylaxe).

Die Fallsuche mit dem Röntgengerät tritt in zivilisierten Ländern zunehmend in den Hintergrund zugunsten des Tuberkulintests. Der Intrakutantest nach Mendel-Mantoux mit 5 - 10 Tuberkulineinheiten ist dabei der zuverlässigste. Allerdings reagieren auch BCG-Geimpfte im Tuberkulintest positiv.

Die epidemiologische Aussagekraft der Mendel-Mantoux-Tests wird in Gebieten, in denen die BCG-Impfung häufig angewendet wird, beträchtlich eingeschränkt. Nach NELSON überwiegt in Ländern wie in den USA, wo die Tuberkulose bei Kindern relativ selten ist, der Wert des Mendel-Mantoux-Tests bei weitem den möglichen Nutzen einer umfassenden BCG-Impfung (3, S.712). Diese Ansicht vertreten auch zunehmend deutsche Pädiater (13; 44).

Der BCG-Impfstoff besteht aus einem abgeschwächten Rindertuberkelstamm, zuerst entwickelt von CALMETTE und GUERIN. Die Wirksamkeit des BCG-Impfstoffes wurde in mehreren Studien nachgewiesen; sie ist in verschiedenen Gruppen allerdings unterschiedlich. Nach GENZ (13) ist - bei gutem, richtig gelagertem und korrekt injiziertem Impfstoff - eine Tuberkulinkonversion in 95% der Fälle zu beobachten. Die relative Immunität gegenüber Superinfektionen hält viele (8 - 12?) Jahre vor. Untersuchungen an Schulkindern in England 1952, 1973 und 1978 zeigten eine Schutzwirkung von 70%, die 15 Jahre vorhielt. In weiteren Studien wird eine ähnliche Schutzrate von 80 - 85% angegeben (53).

Nach Empfehlung der ständigen Impfkommmission des Bundesgesundheitsamtes ist die BCG-Impfung indiziert für:

1. Personen, die mit nachweislich an Tuberkulose Erkrankten zusammenleben.
2. Personen von Berufsgruppen, die mit Tuberkulosekranken in Kontakt kommen können wie Zahnärzte, Ärzte, Krankenschwestern et al.
3. Personen, die in Gebiete hoher Prävalenz reisen.
4. Personen, die in Gemeinschaften hoher Inzidenz leben.
5. Kinder, sei es als Säuglinge oder als Schul Kinder im Alter von 12 - 14 Jahren, vor allem in Familien oder Gebieten mit hoher Prävalenz.

Die Indikation alle Kinder in zivilisierten Ländern zu impfen ist umstritten (3, S.712;53,S.5.244;13;44).

3. Ziel der Arbeit

Will man die epidemiologische Situation verändern, so ist es notwendig, daß man zunächst Ausgangswerte hat. Wie sieht der Immunitätsstatus gegen bestimmte Krankheiten zu einem bestimmten Zeitpunkt aus ?

Auf Grund der Unterschiede in der natürlichen Durchseuchung, den spezifischen Risiken der Krankheit und der bisherigen Impfpolitik ergeben sich für die einzelnen Krankheiten unterschiedliche Fragestellungen:

3.1 Masern

Seit 1972 wird in der Bundesrepublik Deutschland, vor allem zur Verhütung der Masernenzephalitis (s. 2.1), die Masern-lebendimpfung propagiert (18). Das Anliegen war es, möglichst alle Kinder ab dem 15. Lebensmonat gegen Masern zu impfen. In anderen Ländern, z. B. den USA, ist dank der Impfung die Inzidenz drastisch zurückgegangen (31).

- Wie sieht die natürliche Durchseuchung in Bayern zum Zeitpunkt der Untersuchung, vor der empfohlenen systematischen Masernimpfkation aus?
- Inwiefern kann die seit vielen Jahren (seit 1972) propagierte Schutzimpfung Einfluß auf die Gesamtimmunisierung nehmen?
- Besteht die Gefahr von größeren Epidemien?
- Gibt es bzw. entstehen Immunisierungslücken?
- Wie weit ist das Ziel der Masernschutzimpfung, nämlich die Masernelimination, noch entfernt?

Die hier gewonnenen Daten aus den Jahren 1975 - 80 sollen zugleich Grundlage für eine wiederholte, vergleichende Untersuchung nach mehreren Jahren sein.

3.2 Mumps

Seit 1976 ist die Mumpsimpfung allgemein empfohlen worden (18). Auch hier bestand das Anliegen darin, möglichst alle Kinder ab dem 15. Lebensmonat zu impfen. Ähnlich wie bei der Masernimpfaktion konnte in den USA und in anderen Ländern die Mumpsinfektionsrate enorm gesenkt werden (17).

- Wie sieht die natürliche Durchseuchung vor der geplanten systematischen Impfung in Bayern aus?
- Inwiefern kann die seit 1976 eingeführte Mumpsschutzimpfung die Gesamtimmunisierung beeinflussen? Inwieweit ist die Gefahr von Mumpsepidemien in Zukunft noch gegeben?
- Gibt es bzw. entstehen Immunisierungslücken?
- Was kann als Ziel der Mumpsschutzimpfung angesehen werden und wie weit sind wir von diesem Ziel entfernt?

3.3 Röteln

Seit Ende der 60er Jahre ist zur Verhütung der Rötelnembryopathie, zunächst bei Frauen mit Kinderwunsch und ohne Antikörper, sodann bei Mädchen im Alter von 10 - 14 Jahren, die Rötelnschutzimpfung empfohlen worden. Ziel war (und ist) es, daß alle jungen Frauen vollständig immunisiert sind. Später, seit ca. 1975 versuchte man in Deutschland - und schon eher in den USA (3) - die Embryopathierate zu senken, indem man zusätzlich die Kinder beiderlei Geschlechts nach dem 15. Lebensmonat impfte (43, 52).

In England hingegen beschränkte man sich auf die konsequente Impfung der 10 - 13-jährigen Mädchen. Dies hat dazu geführt, daß die jungen Frauen deutlich häufiger Antikörper als die gleichaltrigen Männer aufweisen (7,8).

- Welchen Immunstatus haben Kinder in Bayern verschiedenen Alters vor 1980?
- Wie sieht der Immunstatus von jungen Frauen und Männern 1983/84 aus?

- Welche Unterschiede ergeben sich, wenn man den Immunstatus junger Erwachsener 1983/84 mit dem von 1979/80 vergleicht?
- Wie unterscheidet sich der Immunstatus junger Frauen in Deutschland/Bayern im Vergleich zu dem junger Frauen in England?
- Welche impfpolitischen Maßnahmen sollen auf Grund obiger Daten getroffen werden?

Da Rötelnantikörper im HAH-Test unter der Nachweisgrenze nicht eine Immunität sicher ausschließen, sollen bei einem Teil der Seren junger Erwachsener zwei weitere Tests verwendet werden: der Hämolyse-in-Gel-Test (HiG-Test) und der ELISA (Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay). Mit der zusätzlichen Verwendung des HiG-Tests und des ELISA soll die Zuverlässigkeit des HAH-Tests untersucht werden und niedrigtitrige Seren im HAH-Test kontrolliert werden. Es soll herausgefunden werden, wieviele niedrige HAH-Titer vielleicht falsch positiv sind und wieviele eine für gebärfähige Frauen glaubhafte Immunität anzeigen, so daß eine Impfung (bzw. eine zweite) unnötig ist.

3.4 Varizellen

Gegen die Varizellen-Zoster-Infektion ist 1974 ein Impfstoff entwickelt worden (49). Die Impfung damit ist bisher Kindern und Jugendlichen mit vorübergehenden Defekten am Immunsystem vorbehalten (9). Der Impfstoff ist nun ein Jahrzehnt erfolgreich getestet worden.

Zugleich weiß man, daß eine Varizelleninfektion während der Schwangerschaft, vor allem kurz vor der Geburt eine erhebliche Gefahr für das Leben des Kindes darstellt: Bei einer Infektion 96 - 48 Stunden vor der Geburt beträgt die Letalität der Neugeborenen 20 - 31% (9). Auch Mißbildungen, verursacht durch das Varizella-Zoster-Virus in der Frühschwangerschaft, sind bekannt (9), wenn auch selten dokumentiert.

In seltenen Fällen kann die übliche Varizelleninfektion im Kindesalter auch zu schweren Komplikationen führen (s. 2.4).

- Wie sieht der natürliche Immunstatus 1983/84 aus, gemessen mit ELISA, als Basis für die Bewertung von Impfungen oder für die Schwangerenberatung. Im Falle von angeblich niemals durchgemachten Varizellen würden Schwangere bei Varicella-kontakt gegebenenfalls Varicella-Zoster-Immunglobuline erhalten.

3.5 Tuberkulose - BCG-Durchimpfung

Das genaueste Mittel zur Kontrolle der epidemiologischen Entwicklung der Tuberkulose ist die Messung der Inzidenz (s. 2.7). Ein wichtiges Instrument, um die jährliche Infektionsrate zu messen, ist die Reihenuntersuchung mit dem Tuberkulintest (s. 2.7).

Zur Prophylaxe der Tuberkulose dient u.a. die BCG-Impfung. Die BCG-Impfung beeinflusst jedoch das Ergebnis von Tuberkulintestungen.

An Hand einer bestimmten Bevölkerungsgruppe (hier von Medizinstudenten im 1. klinischen Semester) soll das Ergebnis einer Anamnese und einer Reihentuberkulintestung nach Mendel-Mantoux untersucht werden. Das Ergebnis selbst kann als Grundlage zum Vergleich mit späteren epidemiologischen Untersuchung an ähnlichen Bevölkerungsgruppen dienen.

- Entspricht das Ergebnis des Tuberkulintests der bekannten Inzidenzquote?
- Inwieweit ist das Ergebnis beeinflusst von der BCG-Impfung?
- Wie lange hält die Tuberkulinallergie der BCG-Impfung vor?
- Kann die Infektionsrate mit dem Tuberkulintest bei einer Gruppe mit unsicherer Impfanamnese noch zuverlässig bestimmt werden?
- Durch welche Maßnahmen kann die Bestimmung der Wildinfektion verbessert werden?

4. Untersuchungsgut und Methoden

4.1 Serumproben

Die verwendeten Kinderseren stammten aus der Ambulanz der Kinderpoliklinik der Universität München und aus dem Kinderheim Putzbrunn bei München.

Das Alter der Probanden lag zwischen einem und 18 Jahren. Diese wurden für die Masern-, Mumps und Rötelnantikörperbestimmung bei Kindern in fünf Altersgruppen (I-V) eingeteilt, wobei Gruppe I dem Alter von 12 - 36 Monaten (2. - 3. J.), die Gruppe II .. 37 - 72 Monaten (4. - 6. J.), die Gruppe III .. 73 - 120 Monaten (7. - 10. J.), die Gruppe IV .. 121 - 192 Monaten (10. - 16. J.) und die Gruppe V .. 193 und mehr Monaten (ab 17. J.) entsprach.

4.1.1 Masern

Für die Bestimmung der Masernantikörpertiter wurden 728 Seren aus den Jahren 1975 - 1980 verwendet. 407 stammten von männlichen, 321 von weiblichen Probanden. Es ergab sich für die Seren der Masernantikörpertiter folgende Verteilung:

Altersgruppe I :	125, davon 70 Knaben, 55 Mädchen,
Altersgruppe II :	185, davon 111 Knaben, 74 Mädchen,
Altersgruppe III :	213, davon 128 Knaben, 85 Mädchen,
Altersgruppe IV :	164, davon 81 Knaben, 83 Mädchen,
Altersgruppe V :	41, davon 17 Knaben, 24 Mädchen.

Alle Probanden waren nicht gegen Masern geimpft; z. T. wurde die Blutabnahme unmittelbar vor einer Impfung vorgenommen.

4.1.2 Mumps

Für die Bestimmung der Mumpsantikörpertiter standen insgesamt 633 Seren aus den Jahren 1975 - 1980 zur Verfügung. 352 stammten von männlichen Probanden, 281 von weiblichen. Die Auftei-

lung in Altersgruppen wurde entsprechend der der Masernantikörpertiterbestimmung vorgenommen. In den Altersgruppen fand sich folgende Verteilung:

Altersgruppe	I:	116, davon	66 Knaben,	50 Mädchen,
Altersgruppe	II:	162, davon	98 Knaben,	64 Mädchen,
Altersgruppe	III:	177, davon	101 Knaben,	76 Mädchen,
Altersgruppe	IV:	139, davon	71 Knaben,	68 Mädchen,
Altersgruppe	V:	39, davon	16 Knaben,	23 Mädchen.

Alle Probanden waren zum Zeitpunkt der Blutabnahme nicht gegen Mumps geimpft.

4.1.3 Röteln

4.1.3.1 Röteln - Kinder

Zur Rötelnantikörpertiterbestimmung wurden 731 Seren aus den Jahren 1975 - 1980 verwendet, davon 391 von Knaben, 340 von Mädchen. Die Altersverteilung in die fünf Gruppen sah folgendermaßen aus:

Altersgruppe	I:	109, davon	55 Knaben,	54 Mädchen,
Altersgruppe	II:	208, davon	123 Knaben,	85 Mädchen,
Altersgruppe	III:	239, davon	141 Knaben,	98 Mädchen,
Altersgruppe	IV:	138, davon	62 Knaben,	76 Mädchen,
Altersgruppe	V:	37, davon	10 Knaben,	27 Mädchen.

Alle Probanden waren zum Zeitpunkt der Blutabnahme nicht gegen Röteln geimpft, da die Impfung z.T. anschließend geplant war.

4.1.3.2 Röteln - Junge Erwachsene

Die Rötelnantikörper bei jungen Erwachsenen wurden anhand von 407 Seren bestimmt. Davon waren 188 von weiblichen Probanden, 219 von männlichen.

Die 188 Seren von jungen weiblichen Erwachsenen stammten von Mädchen, die im Rahmen ihrer medizinischen Ausbildung Kurse

in München besuchten. Sie kamen aus unterschiedlichen Landesregionen. Sie waren zwischen 18 und 22 Jahre alt, ihr Durchschnittsalter betrug 21 Jahre, 0 Monate. Die Blutabnahme erfolgte 1983/84 zum Zwecke der Antikörperbestimmung gegen Diphtherie und Tetanus. Die Gruppen waren nicht systematisch vom Ausbilder gegen Röteln geimpft. Über frühere Impfungen, insbesondere gegen Röteln war nichts bekannt.

Zur Bestimmung von Rötelnantikörpern bei jungen männlichen Erwachsenen standen 219 Seren von Wehrpflichtigen aus Bayern zur Verfügung. Die Probanden waren zwischen 18 und 22 Jahre alt, ihr Durchschnittsalter lag bei 20 Jahren 1 Monat. Die Blutabnahme erfolgte Ende 1983. Ob die Probanden als Kind oder später gegen Röteln geimpft worden waren wurde nicht berücksichtigt.

4.1.4 Varizellen

Für die Bestimmung der Varizellenantikörpertiter wurden 154 Serumproben von Kindern und Heranwachsenden aus der Ambulanz der Kinderpoliklinik der Universität München verwendet; die der jungen Erwachsenen von oben erwähnten Wehrpflichtigen bzw. von MTA-Schülerinnen. Diese wurden in sechs Altersgruppen aufgeteilt:

Altersgruppe I: 1 - 12 Monate (1. J.) mit 7 Serumproben,
 Altersgruppe II: 13 - 48 Monate (2.-4.J.) mit 22 Serumproben,
 Altersgruppe III: 49 - 72 Monate (5.-6.J.) mit 28 Serumproben,
 Altersgruppe IV: 73 - 120 Monate (7.-10.J.) mit 41 Serumproben,
 Altersgruppe V: 121 - 192 Monate (11.-16.J.) mit 39 Serumproben,
 Altersgruppe VI: 193 - 264 Monate (17.-22.J.) mit 65 Serumproben.
 Alle Probanden waren nicht gegen Varicella geimpft.

4.1.5 Tuberkulose

Die Untersuchung zur TBC-Durchseuchung wurde im Zeitraum von 1979 bis 1984 an 1 204 Medizinstudenten des 1. klinischen Semesters durchgeführt. Die Medizinstudenten waren je Semester in Gruppen mit jeweils 20 - 30 Teilnehmern eingeteilt. Gruppen, die nicht komplett dokumentiert werden konnten, wurden nicht gewertet. Von ihnen waren 732 zwischen

21 und 25 Jahre, 332 über 25 Jahre alt, zu 140 lagen keine Altersangaben vor. Von allen wurden anamnестische Daten zu einer früheren BCG-Impfung und zu einer früheren Tuberkulintestung erhoben.

Alle unterzogen sich einem intrakutanen Tuberkulintest (nach Mendel und Mantoux) mit 10 TE, dessen Resultat bei 682 von ihnen (56,64%) ärztlich dokumentiert werden konnte bzw. statistisch verwertbar war.

4.2 Serologische Tests

Zur Bestimmung der Antikörpertiter wurden folgende Tests in der Landesuntersuchungsanstalt München von Frau Dr. Ch. Epp und ihren Mitarbeitern durchgeführt:

4.2.1 Masern - Hämagglutinationshemmtest (HAH)

Methodik: Masernviren agglutinieren Erythrozyten. Durch Masernantikörper im Serum wird die Agglutination gehemmt. Der Masernhämagglutinationshemmtest wurde nach Vorschrift von Frau Prof. G. Enders, Stuttgart, durchgeführt. Die Seren wurden mit Phosphatpuffer (pH 7,2) 1:4 verdünnt und 30 Minuten bei 56° C inaktiviert. Nach Abkühlung auf Zimmertemperatur wurde den verdünnten Seren die gleiche Volumenmenge einer 30%igen Cerco-Erythrozytensuspension (Affen-cerco-Erythrozytensuspension, ca.5%, Behringwerke) zur Adsorption zugefügt. Die Adsorption der Seren mit Affen-cerco-erythrozyten dient zur Entfernung von gegen sie gerichteten Agglutininen, die bei ca.15% der Humansenen vorkommen.

Nach einer Stunde und mehrmaligen Schütteln wurde abzentrifugiert (2000 rpm, 10 min). Der Überstand (Verdünnung jetzt 1:8) wurde weiterverwendet.

Auf Mikroplatten wurde eine geometrische Verdünnungsreihe mit dem Faktor 2 angelegt (Vol. 0,025 ml + 0,025ml Puffer). Jeder

Serumverdünnung wurden vier Einheiten Masern-Hämagglutinations-antigen (Masern HA-Spaltantigen, Behringwerke) (0,025ml) zugefügt. Die Testplatte wurde geschüttelt, über Nacht bei + 4° C und anschließend ein Stunde bei 37° C inkubiert. Dann wurde 0,025 ml 1%ige photometrisch standardisierte Erythrozytensuspension zugefügt. Gut durchgemischt wurden die Platten 90 min. bei 37° C inkubiert, anschließend noch 60 min bei 4° C stehen gelassen.

Als Serumtiter wurde die höchste Serumverdünnung angegeben, die eine 75 -100% Hemmung der Hämagglutination ergab.

Als Kontrollansätze liefen daneben eine Antigenkontrolle in 4-fachem Ansatz (kein Serum, nur Puffer und Antigen: 4 HA-Einheiten) und eine Erythrozytenkontrolle und 4-fachem Ansatz (nur Puffer).

4.2.2 Mumps - Hämagglutinationshemmtest (HAH)

Methodik: Analog zu Masern-HAH-Test.

Die Bestimmung des Mumpsantititer wurde folgendermaßen durchgeführt:

Die Seren wurden inaktiviert bei 56° C für 30 min und 1:7 verdünnt: 0,025 ml Serum, 0,1 ml 0,85%ige NaCl, 0,06 ml Kaolin. Diese Verdünnungen wurden unter mehrmaligem Schütteln bei Zimmertemperaturen stehen gelassen, dann abzentrifugiert (2000 rpm, 15 min). (Das Kaolin dient zur Entfernung der unspezifischen Inhibitoren.) Der Überstand wurde mit 0,025 ml 50% Kükenerythrozyten versetzt, wieder 45 min unter mehrmaligem leichtem Aufschütteln stehengelassen und anschließend abzentrifugiert (2000 rpm, 15 min). (Die Kükenerythrozyten dienen zur Entfernung von unspezifischen Agglutininen). Mit dem Überstand(jetzt in Verdünnung 1:8) wurde eine geometrischen Verdünnungsreihe mit Faktor 2 angelegt (Vol. 0,025 ml + 0,025 ml Puffer) und mit 4 Einheiten Mumps-Hämagglutinationsantigen (Vol. 0,025) versetzt. Die Platten wurden 12 - 16 Stunden bei 22° C inkubiert. Anschließend wurde die Reaktion mit 0,025 ml 0,25%iger Kükenerythrozytensuspension vervollständigt. Nach 90-minütiger erschütterungsfreier Inkubation bei 22° C wurde abgelesen. Als Serumtiter wurde die

Serumverdünnung gewertet, die noch eine komplette Hemmung der Hämagglutination zeigte.

Positive und negative Kontrollseren sowie eine Antigentitration wurden bei jedem Ansatz mitgeführt.

Das hämagglutinierende Mumpsantigen wurde aus den mit dem Jeril-Linn-Stamm beimpften Ritazellen gewonnen.

4.2.3.1 Röteln - Hämagglutinationshemmtest (HAH)

Die Bestimmung des Rötelnantikörpertiters wurde mittels des Röteln-Hämagglutinationshemmtests durchgeführt.

Methodik: Analog zum Masern-HAH-Test.

Die Seren wurden 1:4 mit 25%igem Kaolin verdünnt und 20 min bei Zimmertemperatur stehengelassen. Anschließend wurde abzentrifugiert (3000rpm, 10 min). Der Überstand wurde bei 56° C 30 min inaktiviert. Auf einer Mikroplatte wurde eine geometrische Verdünnungsreihe (Faktor 2) angelegt (0,025 ml DGV Puffer, pH 7,2, 0,025 ml Serumverdünnung) und 0,025 ml 4 Einheiten Röteln-Hämagglutinationantigen zugefügt: Nach guter Vermischung und einer Stunde Inkubation bei 22° C wurde 0,025 ml Humanerythrozytensuspension zugefügt und ein bis drei Stunden stehengelassen.

Als Serumtiter wurde die höchste Verdünnungsstufe gewertet, bei der die Hämagglutination noch vollständig gehemmt war. Daneben liefen eine Antigen- und eine Erythrozytenkontrolle.

4.2.3.2 Röteln - Hämolyse-in-Gel-Test (HiG)

Methodik: Auf eine Petri-Platte wird eine Agarlösung mit (Schafs-)Erythrozytensuspension und spezifischem (hier Röteln-)Antigen aufgetragen. Serum wird in vorgestanzte Löcher des Agarbodens eingebracht. Die im Serum vorhandenen Antikörper bewirken zusammen mit dem zugefügten Komplement einen Hämolysehof.

Mit dem Röteln-HiG-Test kann eine große Anzahl von Seren in

kurzer Zeit auf Rötelnantikörper untersucht werden. Der Test ist gut reproduzierbar, er zeigt jedoch keine IgM-Antikörper an.

Der Test wurde folgendermaßen durchgeführt. Die Patientenserum und die Kontrollseren wurden bei 56° 30 min lang oder bei 60° 20 min lang inaktiviert. In die vorgestanzten Löcher der Testplatten wurden fünf µl der inaktivierten Seren eingefüllt. Die Platten wurden bei 2° C bis 8° C 24 Stunden lang stehen gelassen. Anschließend wurden die Platten mit dem Meerschweinchenkomplement (lyophilisiertes Komplement mit Veronal-Puffer rekonstituiert) überschichtet und drei Stunden bei 37° C inkubiert. Die Platten wurden noch eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert, dann wurde das Komplement abgesaugt und der Durchmesser der Hämolysehöfe abgelesen. Durch Fixation mit 10% Formaldehyd und Veronal-Puffer über 30 min wurde erreicht, daß die Hämolysehöfe deutlicher hervortreten.

Daneben wurden Kontrollen mitgeführt. Die Kontrollplatte enthielt nicht sensibilisierte Schaferythrozyten und durfte keinen Hämolysering über 8 mm zeigen. Auf den Antigenplatten wurden stets mehrere Kontrollseren mitgeführt.

Die Auswertung wurde folgendermaßen durchgeführt: Als negativ gewertet wurde ein Durchmesser von 5 mm oder weniger. Schwach positiv, was einem HAH-Titer von 1:16 entsprechen würde, wurden Durchmesser von 9-11 mm gewertet. Positiv, d.h. einem HAH-Titer von 1:128 oder mehr entsprechend, wurden Durchmesser von 12 mm und mehr gewertet.

4.2.3.3 Röteln - ELISA

(Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay)

Das Testprinzip des ELISA besteht in folgendem:

Der in der Serumprobe gesuchte Antikörper verbindet sich mit dem Antigen auf der Testplatte. Mit diesem Komplex reagiert das Enzym-Konjugat. Nach Zugabe der Substratlösung entsteht durch enzymatischen Spaltung ein gelbgrüner Farbstoff. Nicht gebundene Reaktanten werden durch Waschprozesse entfernt. Im einzelnen wurde der Test wie folgt durchgeführt:

In je eine mit Antigen bzw. Kontrollantigen beschichtete Reaktionsvertiefung wurde 0,05 ml der 1:51 vorverdünnten Probe einpipetiert. Antigen und Kontrollantigen, negativ, wurden aus Röteln-Virus-infizierten bzw. nicht infizierten Baby-Hamster-Nierenzellkulturen (BHK 21 - Zellen) gewonnen und vor der Beschichtung inaktiviert. Die Testplatte wurde für eine Stunde in einer feuchten Kammer bei +37° C inkubiert. Die Serumverdünnungen wurden dann abgesaugt und mindestens 0,2 ml verdünnte Waschlösung einpipetiert. Nach ein bis zwei Minuten wurde abgesaugt und der Waschvorgang wurde zweimal wiederholt. Anschließend wurde pro Vertiefung 0,05 ml gebrauchtsverdünnte Enzym-Konjugatlösung hinzugegeben und die Platte wurde in feuchter Kammer eine Stunde bei 37° C inkubiert. Das Enzym-Konjugat wurde abgesaugt und die Testplatte wurde nochmals gewaschen. Anschließend wurden 0,1 ml Substratlösung zugegeben und 45 min bei 20° - 25° C oder 30 min bei 37° C in feuchter Kammer inkubiert. Nach der vorgeschriebenen Zeit wurde die Enzymreaktion durch Zugabe von 0,05 ml Stopplösung-AP (2N Na OH) beendet. Zur Austitrierung wurde zuvor ein Verdünnungsreihe von 1:20, 1:40, 1:80, 1:160 usf. angelegt. Die Auswertung erfolgte durch Beurteilung der gelb-grünen Farbreaktion innerhalb einer Stunde.

4.2.4 Varicella - ELISA

Das Testprinzip des Varicella-ELISA entspricht dem des Röteln-ELISA (s. 4.2.3.3)

Auch die Durchführung ist analog der des Röteln-ELISA:

In je eine mit Antigen bzw. Kontrollantigen beschichtete Reaktionsvertiefung wurde 0,05 ml der 1:11 vorverdünnten Probe einpipetiert. Die Testplatte wurde für eine Stunde in einer feuchten Kammer bei +37° C inkubiert. Die Serumverdünnungen wurden dann abgesaugt und mindestens 0,2 ml verdünnte Waschlösung einpipetiert. Antigen und Kontrollantigen, negativ, wurden aus Varizella-Zoster-Virus-infizierten bzw. nicht infizierten menschlichen Zellkulturen gewonnen und vor der

Beschichtung inaktiviert. Nach ein bis zwei Minuten wurde abgesaugt und der Waschvorgang wurde zweimal wiederholt. Anschließend wurde pro Vertiefung 0,05 ml gebrauchtsverdünnte Enzym-Konjugatlösung hinzugegeben und die Platte wurde in feuchter Kammer eine Stunde bei +37° C inkubiert. Das Enzym-Konjugat wurde abgesaugt und die Testplatte wurde nochmals gewaschen. Anschließend wurden 0,1 ml Substratlösung zugegeben und 45 min bei 20° - 25° C oder 30 min bei 37° C in feuchter Kammer inkubiert. Nach der vorgeschriebenen Zeit wurde die Enzymreaktion durch Zugabe von 0,05 ml Stopplösung-AP (2N Na OH) beendet.

Zur Austitrierung wurde zuvor eine Verdünnungsreihe von 1:20, 1:40, 1:80, 1:160 usf. angelegt.

Die Auswertung erfolgte durch Beurteilung der gelb-grünen Farbreaktion innerhalb einer Stunde.

4.2.5 Intrakutane Tuberkulinprobe

Auf Tuberkulin - einem Ausscheidungsprodukt des Mycobacterium tuberculosis in flüssiges Kulturmedium - reagiert der mit Tuberkelbakterien infizierte menschliche Organismus überempfindlich (Tuberkulinreaktion). Die Tuberkulinreaktion ist - da nach TBC-Infektion keine typischen Antikörper entstehen - der geeignetste Test zur Durchseuchungsbestimmung.

Der sicherste Tuberkulintest ist der intrakutane nach Mendel und Mantoux. Er wurde in dieser Untersuchung durchgeführt: 0,05 ml von Gereinigtem Tuberkulin (GT) = 10 TE wurden intrakutan in den Unterarm - als 6 mm große Quaddel - injiziert. Nach 2 - 3 Tagen wurde zur Ablesung der Durchmesser der Infiltration gemessen. Ein Durchmesser von mehr als 5 mm wurde als tuberkulinpositiv gewertet.

4.3 Statistische Methoden

Prozentsatz (P), Mittelwert (m) und Standardabweichung wurden nach den üblichen Verfahren berechnet. Die Standardabweichung des Prozentsatzes (p) s_p wurde nach der Formel

$$s_p = \sqrt{P(100 - P)/n} \quad (16, \text{S.157})$$

in % berechnet. In den übrigen Fällen wurde die Standardabweichung aus der Varianz berechnet:

$$s = \sqrt{\sum(x - \bar{x})^2 / (n - 1)}.$$

Die mittlere Standardabweichung für die gegebene Stichprobe s_m wurde nach der Formel $s_m = s/\sqrt{n}$ (16, S.156) berechnet (= Unsicherheit des Mittelwerts) (s = Standardabweichung, n = Anzahl der Proben).

Die angegebenen Vertrauensgrenzen (= $s_m \times t$) wurden mit 95 % berechnet (Irrtumswahrscheinlichkeit, Signifikanzniveau von 5%: $\bar{x} \pm 2 s_m$; $p = 0,05$); die dazu nötigen t-Werte - für kleine Stichprobenzahl (unter 60) - wurden einer üblichen Tabelle entnommen (16, S.301ff.).

Die Signifikanz von Unterschieden von Prozentwerten wurde nach folgender Formel berechnet (16, S. 171):

$$z = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{P_T(100 - P_T) \cdot (1/n_1 + 1/n_2)}}$$

P_1 = Prozentsatz der ersten Gruppe

P_2 = Prozentsatz der zweiten Gruppe

P_T = Prozentsatz beider Gruppen

n = Probenumfang

Die Signifikanz von Unterschieden der Mittelwerte wurde nach dem t-Test berechnet. Die Formel für den t-Test - bei kleinem Stichprobenumfang - lautet (16, S. 165):

$$t = d \cdot \frac{\sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}}{\sqrt{\frac{\sum (x_1 - \bar{x}_2)^2 + \sum (x_2 - \bar{x}_1)^2}{(n_1 + n_2 - 2)}}$$

n = Probenumfang

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

$d = \bar{x}_1 - \bar{x}_2$

Das Signifikanzniveau (t-Werte bzw. z-Werte) wurde auf entsprechenden Tabellen abgelesen.

5. Ergebnisse

5.1 Masern

Die natürliche Durchseuchung im zweiten und dritten Lebensjahr beträgt im Durchschnitt 40%. Dabei wird eine eindeutige Seropositivität angenommen, wenn der HAH-Titer über 1:32 liegt. Im Vorschulalter, d.h. vom dritten bis zum sechsten Lebensjahr steigt die Seropositivität auf über die Hälfte an, im Durchschnitt auf etwa 60%. In den ersten vier Schuljahren finden wir eine weitere Steigerung, im Durchschnitt auf 70,4%, die sich dann, nach dem zehnten Lebensjahr auf 90% einpendelt. In keiner der Altersgruppen ergaben sich geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Durchseuchung. Die eindeutige Seronegativität, d.h. HAH-Titer kleiner oder gleich 1:8, nahm von 54,4% im Durchschnitt der ersten Altersgruppen auf knappe 5% in der fünften Altersgruppe ab. Die HAH-Titer im Bereich von 1:8 bis 1:32 sind nicht eindeutig zu werten. Darunter sind sowohl positive Titer, als auch Titer, die auf unspezifische Antikörper zurückzuführen sind. Die genauen Zahlen einschließlich der Vertrauensgrenzen von 95% sind aus der Tabelle zu entnehmen.

Legende zu nachstehender Tabelle:

AG = Altersgruppe

AG I: 2. und 3. Lebensjahr

AG II: 4. bis 6. Lebensjahr

AG III: 7. bis 10. Lebensjahr

AG IV: 11. bis 16. Lebensjahr

AG V: 17. Lebensjahr und darüber

Masern AntikörpertiterMädchen:

AG	! 1:<8!	! 1: 8!	! 1:10!	! 1:16!	! 1:20!	! 1:32!	n
I	23	8	0	3	0	21	55
II	7	13	0	5	3	46	74
III	7	9	0	4	2	63	85
IV	2	3	4	2	0	72	83
V	0	2	0	0	0	22	24
I-V	39	35	4	14	5	224	321

Knaben:

AG	! 1:<8!	! 1: 8!	! 1:10!	! 1:16!	! 1:20!	! 1:32!	n
I	20	17	0	4	0	29	70
II	18	18	2	6	2	65	111
III	11	13	5	6	6	87	128
IV	1	2	0	0	2	76	81
V	0	0	1	0	0	16	17
I-V	50	50	8	16	10	273	407

Mädchen und Knaben:

AG	! 1:<8!	! 1: 8!	! 1:10!	! 1:16!	! 1:20!	! 1:32!	n
I	43	25	0	7	0	50	125
II	25	31	2	11	5	111	185
III	18	22	5	10	8	150	213
IV	3	5	4	2	2	148	164
V	0	2	1	0	0	38	41
I-V	89	85	12	30	15	497	728

Masern - Antikörpertiter; Altersverteilung in Prozent:

! AG	! n	! 1<8 %	! 1:8-32	! 1≥32	% !
!-----!-----!-----!-----!-----!					
! I mä	! 70	! 52,9 %	! 5,7 %	! 41,4 +	! 11,6 % !
! we	! 55	! 56,4 %	! 5,5 %	! 38,1 +	! 13,1 % !
! bd	! 125	! 54,4 %	! 5,6 %	! 40,0 +	! 8,7 % !
!-----!-----!-----!-----!-----!					
! II mä	! 111	! 32,4 %	! 9,0 %	! 58,6 +	! 9,3 % !
! we	! 74	! 27,0 %	! 10,9 %	! 62,1 +	! 11,1 % !
! bd	! 185	! 30,3 %	! 9,7 %	! 60,0 +	! 7,1 % !
!-----!-----!-----!-----!-----!					
! III mä	! 128	! 18,8 %	! 13,2 %	! 68,0 +	! 7,1 % !
! we	! 85	! 18,8 %	! 7,1 %	! 74,1 +	! 9,4 % !
! bd	! 213	! 18,8 %	! 10,8 %	! 70,4 +	! 6,1 % !
!-----!-----!-----!-----!-----!					
! IV mä	! 81	! 3,7 %	! 2,5 %	! 93,8 +	! 5,3 % !
! we	! 83	! 6,0 %	! 7,3 %	! 86,7 +	! 7,4 % !
! bd	! 164	! 4,9 %	! 4,9 %	! 90,2 +	! 4,6 % !
!-----!-----!-----!-----!-----!					
! V mä	! 17	! 0,0 %	! 5,9 %	! 94,1 +	! 12,0 % !
! we	! 24	! 8,3 %	! 0,0 %	! 91,7 +	! 11,6 % !
! bd	! 41	! 4,9 %	! 2,4 %	! 92,7 +	! 8,2 % !
!-----!-----!-----!-----!-----!					

mä = männliche Probanden

we = weibliche Probanden

bd = beide, männl. und weibliche Probanden zusammen

AG = Altersgruppe

AG I: 2. und 3. Lebensjahr

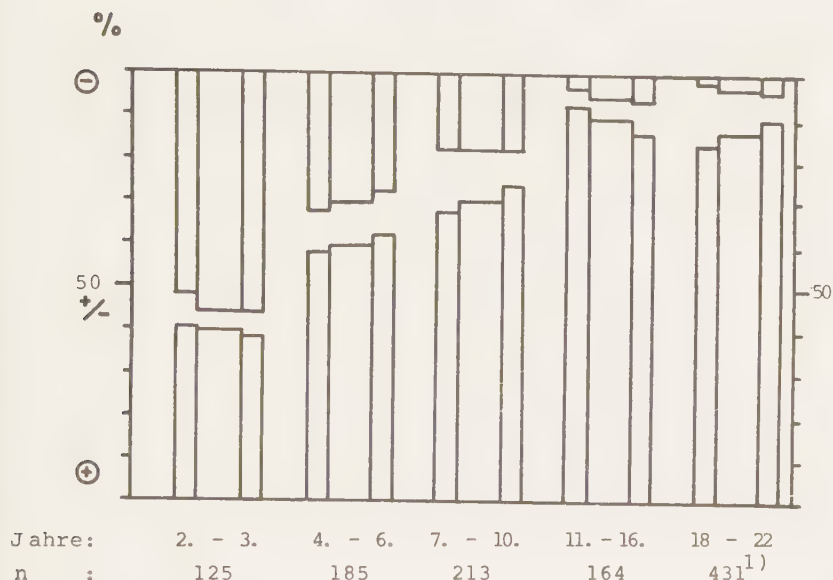
AG II: 4. bis 6. Lebensjahr

AG III: 7. bis 10. Lebensjahr

AG IV: 11. bis 16. Lebensjahr

AG V: 17. Lebensjahr und darüber

Abb.: Positive und negative Masernantikörper in den Altersgruppen bei ungeimpften Kindern und Jugendlichen (1975 - 1980)



Untere Säulen: HAH - Titer $1: \geq 32$
 Obere Säulen: HAH - Titer $1: < 8$
 Zwischenraum: HAH - Titer $1: 8 - 32$

Linke Säulen: männliche Probanden
 Rechte Säulen: weibliche Probanden
 Mittlere Säulen: beide Geschlechter

1) Junge Erwachsene, ohne Berücksichtigung der Impfanamnese aus dem Jahr 1980/81 (35)

Für die sicher positiven Titer, d.h. Titer von mindestens 1:32 wurde der geometrische Mitteltiter (GMT) errechnet. Dieser lag in der ersten Altersgruppe, bei den Zwei- und Dreijährigen bei 1:82 und er stieg um etwa das 2,5-fache auf 1:194 in der vierten Altersgruppe. In der fünften Altersgruppe, die allerdings zahlenmäßig klein ist, ergab sich ein geringerer Durchschnittstiter von 1:110.

Auch hier konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede festgestellt werden.

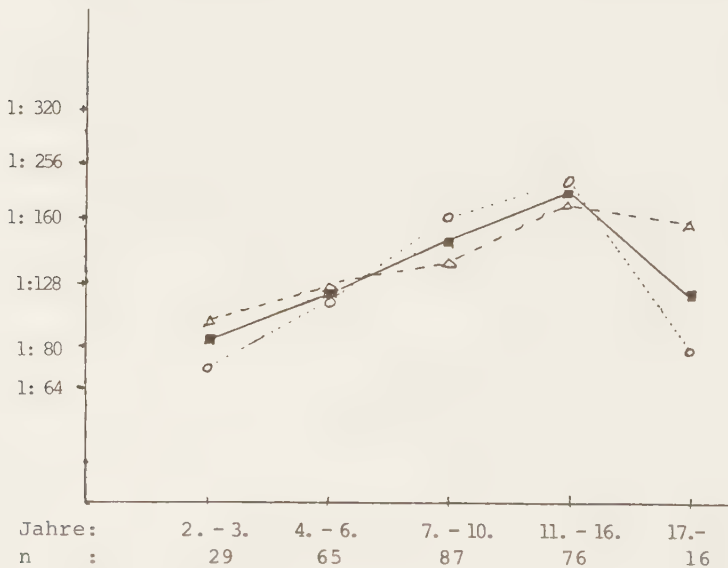


Abb.: GMT - Verlauf der Masernantikörper HAH - Titer 1:≥ 32 (Ungeimpfte)

- Δ Knaben
- Mädchen
- Gesamt

Masern - geometrischer Mitteltiter

von sicher positiven Titern (min.: 1:32)

! AG !	n !	Knaben	! n !	Mädchen	! n !	Gesamt	!
!	!	rez.GMT VG	!	rez.GMT VG	!	rez.GMT VG	!
!----	!----	!-----	!----	!-----	!----	!-----	!
!	!	134,4	!	95,9	!	106,2	!
! I !	29 !	92,2	!	21 !	71,3	!	50 !
!	!	64,0	!	52,3	!	64,3	!
!----	!----	!-----	!----	!-----	!----	!-----	!
!	!	143,3	!	140,6	!	132,0	!
! II !	65 !	110,0	!	46 !	106,6	!	111 !
!	!	84,3	!	78,0	!	89,0	!
!----	!----	!-----	!----	!-----	!----	!-----	!
!	!	165,1	!	235,5	!	175,6	!
! III !	87 !	131,2	!	63 !	168,6	!	150 !
!	!	104,2	!	117,2	!	120,6	!
!----	!----	!-----	!----	!-----	!----	!-----	!
!	!	235,5	!	263,5	!	323,4	!
! IV !	76 !	184,4	!	72 !	206,6	!	148 !
!	!	146,2	!	158,2	!	162,8	!
!----	!----	!-----	!----	!-----	!----	!-----	!
!	!	264,8	!	115,6	!	146,7	!
! V !	16 !	163,2	!	22 !	83,0	!	38 !
!	!	100,3	!	59,6	!	82,7	!
!----	!----	!-----	!----	!-----	!----	!-----	!

rez. GMT = reziproker geometrischer Mitteltiter

VG = 95% Vertrauensgrenzen, obere (oben), untere (unten)

AG = Altersgruppe

AG I: 2. und 3. Lebensjahr

AG II: 4. bis 6. Lebensjahr

AG III: 7. bis 10. Lebensjahr

AG IV: 11. bis 16. Lebensjahr

AG V: 17. Lebensjahr und darüber

5.2 Mumps

Die natürliche Immunität gegen Mumps ist in der ersten Altersgruppe mit durchschnittlich 17,2% anzugeben. In der zweiten Altersgruppe, bei den Drei- bis Fünfjährigen verdoppelt sich im Durchschnitt der Anteil der seropositiven Titer auf 30,9%. In der dritten Altersgruppe erreicht die Durchseuchung durchschnittlich 58% und bleibt ab da etwa konstant (Altersgruppe IV: 55,4%, Altersgruppe V: 53,8%).

In den einzelnen Altersgruppen ergaben sich keinerlei geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Als sicher positiv wurde ein Titer von mindestens 1:32 gewertet.

Die eindeutig negativen Titer, d.h. weniger oder gleich 1:8, sanken von der ersten Altersgruppe mit 76,7% auf 23,1% in der fünften. Dieser Prozentsatz ist etwa ab der dritten Altersgruppe erreicht.

Die nicht eindeutig festzulegenden Titer im Bereich von 1:8 bis 1:32 lagen bei den Altersgruppen, bei denen sich ein konstanter Titer eingependelt hat, zwischen 16% und 20%.

Legende zu nachstehender Tabelle:

AG = Altersgruppe

AG I: 2. und 3. Lebensjahr

AG II: 4. bis 6. Lebensjahr

AG III: 7. bis 10. Lebensjahr

AG IV: 11. bis 16. Lebensjahr

AG V: 17. Lebensjahr und darüber

Mumps AntikörpertiterMädchen:

AG	1:<8!	1: 8!	1:10!	1:16!	1:20!	1≥32!	n
I	27	8	0	2	1	12	50
II	17	20	5	3	1	18	64
III	6	11	3	6	3	47	76
IV	1	11	4	7	7	38	68
V	1	3	2	2	1	14	23
I-V	52	53	14	20	13	129	281

Knaben:

AG	1:<8!	1: 8!	1:10!	1:16!	1:20!	1≥32!	n
I	30	24	0	3	1	8	66
II	17	32	9	3	5	32	98
III	11	16	5	7	5	57	101
IV	4	14	3	5	6	39	71
V	0	5	1	0	3	7	16
I-V	62	91	18	18	20	143	352

Mädchen und Knaben:

AG	1:<8!	1: 8!	1:10!	1:16!	1:20!	1≥32!	n
I	57	32	0	5	2	20	116
II	34	52	14	6	6	50	162
III	17	27	8	13	8	104	177
IV	5	25	7	12	12	77	139
V	1	8	3	2	4	21	39
I-V	114	144	31	38	33	271	633

Mumps - Antikörpertiter; Altersverteilung in Prozent:

! AG	! n	! 1<8 %	! 1:8-32	! 1:>32	! %
!-----!-----!-----!-----!-----!					
! I mä	! 66	! 81,8 %	! 6,1 %	! 12,1 + 8,0 %	!
! we	! 50	! 70,0 %	! 6,0 %	! 24,0 + 12,0 %	!
! bd	! 116	! 76,7 %	! 6,1 %	! 17,2 + 6,9 %	!
!-----!-----!-----!-----!-----!					
! II mä	! 98	! 50,0 %	! 17,3 %	! 32,7 + 9,4 %	!
! we	! 64	! 57,8 %	! 14,1 %	! 28,1 + 11,1 %	!
! bd	! 162	! 53,1 %	! 16,0 %	! 30,9 + 7,1 %	!
!-----!-----!-----!-----!-----!					
! III mä	! 101	! 26,7 %	! 16,9 %	! 56,4 + 9,7 %	!
! we	! 76	! 22,4 %	! 15,8 %	! 61,8 + 11,0 %	!
! bd	! 177	! 24,9 %	! 16,3 %	! 58,8 + 7,3 %	!
!-----!-----!-----!-----!-----!					
! IV mä	! 71	! 25,4 %	! 19,7 %	! 54,9 + 11,7 %	!
! we	! 68	! 17,6 %	! 26,5 %	! 55,9 + 11,9 %	!
! bd	! 139	! 21,6 %	! 23,0 %	! 55,4 + 8,3 %	!
!-----!-----!-----!-----!-----!					
! V mä	! 16	! 31,2 %	! 25,0 %	! 43,8 + 26,3 %	!
! we	! 23	! 17,4 %	! 21,7 %	! 60,9 + 21,0 %	!
! bd	! 39	! 23,1 %	! 23,1 %	! 53,8 + 16,0 %	!
!-----!-----!-----!-----!-----!					

mä = männliche Probanden

we = weibliche Probanden

bd = beide, männl. und weibliche Probanden zusammen

AG = Altersgruppe

AG I: 2. und 3. Lebensjahr

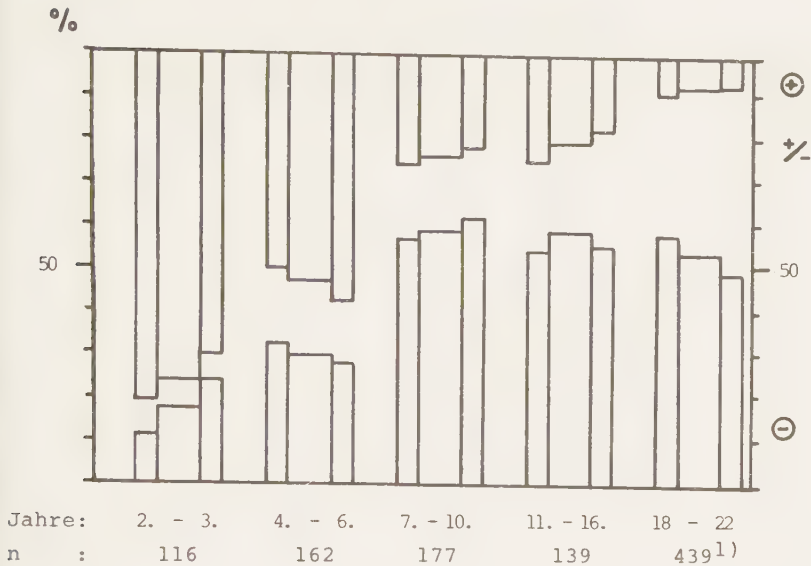
AG II: 4. bis 6. Lebensjahr

AG III: 7. bis 10. Lebensjahr

AG IV: 11. bis 16. Lebensjahr

AG V: 17. Lebensjahr und darüber

Abb.: Positive und negative Mumpsantikörpertiter in den Altersgruppen bei ungeimpften Kindern und Jugendlichen (1975 - 1980)



Untere Säulen: HAH - Titer 1: $\geq$ 32

Obere Säulen: HAH - Titer 1: $<$ 8

Zwischenraum: HAH - Titer 1: 8 - 32

Linke Säulen: männliche Probanden

Rechte Säulen: weibliche Probanden

Mittlere Säulen: beide Geschlechter

1) Junge Erwachsene, ohne Berücksichtigung der Impfanamnese aus dem Jahr 1980/81 (35)

Der geometrische Mitteltiter setzte bei etwa 1:100 ein in der ersten Altergruppe und stieg dann nur wenig auf 1:108 in der dritten. In der vierten und fünften Altersgruppe war ein deutlicher Abfall auf 1:85 bzw. 1:66 zu registrieren.

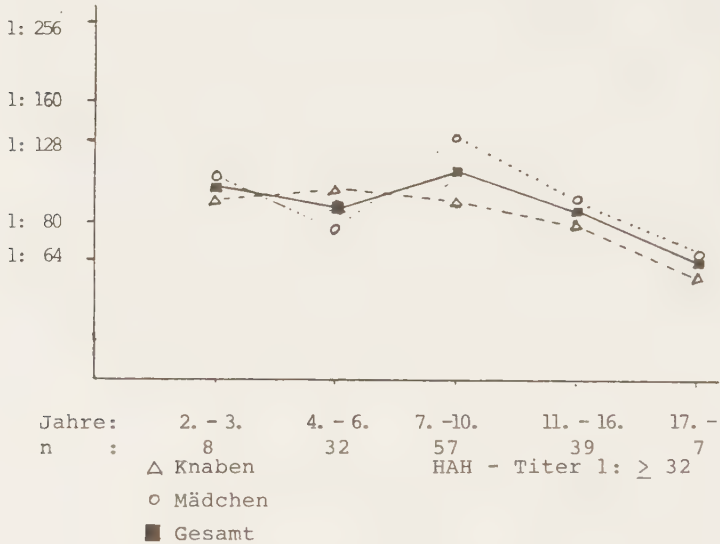


Abb.: GMT - Verlauf der Mumpsantikörper (Ungeimpfte)

Mumps - geometrischer Mitteltiter

von sicher positiven Titern (min.: 1:32)

! AG !	n !	Knaben	n !	Mädchen	n !	Gesamt	!
!	!	rez.GMT VG !	!	rez.GMT VG !	!	rez.GMT VG !	!
!----	!----	!-----	!----	!-----	!----	!-----	!
!	!	155,2 !	!	177,8 !	!	144,3 !	!
! I !	8 !	93,0	!	12 !	105,4	!	20 !
!	!	55,6 !	!	61,7 !	!	68,5 !	!
!----	!----	!-----	!----	!-----	!----	!-----	!
!	!	135,2 !	!	114,6 !	!	114,5 !	!
! II !	32 !	97,7	!	18 !	76,4	!	50 !
!	!	70,6 !	!	50,2 !	!	69,7 !	!
!----	!----	!-----	!----	!-----	!----	!-----	!
!	!	114,4 !	!	174,8 !	!	129,9 !	!
! III !	57 !	91,2	!	47 !	134,1	!	104 !
!	!	72,7 !	!	99,4 !	!	90,4 !	!
!----	!----	!-----	!----	!-----	!----	!-----	!
!	!	89,2 !	!	122,2 !	!	102,1 !	!
! IV !	39 !	78,9	!	38 !	93,6	!	77 !
!	!	62,7 !	!	71,6 !	!	72,0 !	!
!----	!----	!-----	!----	!-----	!----	!-----	!
!	!	120,1 !	!	107,3 !	!	93,7 !	!
! V !	7 !	61,8	!	14 !	69,4	!	21 !
!	!	31,7 !	!	44,6 !	!	47,4 !	!
!----	!----	!-----	!----	!-----	!----	!-----	!

rez. GMT = reziproker geometrischer Mitteltiter

VG = 95% Vertrauensgrenzen, obere (oben), untere (unten)

AG = Altersgruppe

AG I: 2. und 3. Lebensjahr

AG II: 4. bis 6. Lebensjahr

AG III: 7. bis 10. Lebensjahr

AG IV: 11. bis 16. Lebensjahr

AG V: 17. Lebensjahr und darüber

5.3 Röteln

5.3.1 Rötelnantikörper bei ungeimpften Kindern

Die Durchseuchung mit Röteln ist in den ersten beiden Altersgruppen gleich und liegt bei etwa 15%. Der Anteil der seropositiven Kinder steigt in der dritten Altersgruppe, d.h. bei den Kindern der Grundschule, rapide auf 40,6% an. In den folgenden beiden Altersgruppen steigt der Anteil der seropositiven Probanden schließlich auf fast 70% im Durchschnitt an (Titer $1:\geq 32$).

In den einzelnen Altersgruppen lassen sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede feststellen.

Die Seronegativität nimmt entsprechend von im Durchschnitt 78% der ersten Altersgruppe auf 21% der fünften Altersgruppe ab.

Legende zu nachstehender Tabelle:

AG = Altersgruppe

AG I: 2. und 3. Lebensjahr

AG II: 4. bis 6. Lebensjahr

AG III: 7. bis 10. Lebensjahr

AG IV: 11. bis 16. Lebensjahr

AG V: 17. Lebensjahr und darüber

Röteln AntikörpertiterMädchen:

AG	1:<8!	1: 8!	1:10!	1:16!	1:20!	1:32!	n
I	31	12	1	3	0	7	54
II	33	27	6	2	1	16	85
III	33	17	6	1	2	39	98
IV	14	12	4	0	1	45	76
V	2	4	0	2	0	19	27
I-V	113	72	17	8	4	126	340

Knaben:

AG	1:<8!	1: 8!	1:10!	1:16!	1:20!	1:32!	n
I	22	20	0	3	0	10	55
II	53	36	14	3	3	14	123
III	46	25	7	2	3	58	141
IV	14	5	2	1	1	39	62
V	1	1	2	0	0	6	10
I-V	136	87	25	9	7	127	391

Mädchen und Knaben:

AG	1:<8!	1: 8!	1:10!	1:16!	1:20!	1:32!	n
I	53	32	1	6	0	17	109
II	86	63	20	5	4	30	208
III	79	42	13	3	5	97	239
IV	28	17	6	1	2	84	138
V	3	5	2	2	0	25	37
I-V	249	159	42	17	11	253	731

Röteln - Antikörpertiter; Altersverteilung in Prozent:

! AG	! n	! 1<8 %	! 1:8-32	! 1:≥32	! % !
!-----!-----!-----!-----!-----!-----!					
! I mä	! 33	! 76,4 %	! 5,4 %	! 18,2 +	! 10,3 % !
! we	! 54	! 79,6 %	! 7,4 %	! 13,0 +	! 9,0 % !
! bd	! 109	! 78,0 %	! 6,4 %	! 15,6 +	! 6,9 % !
!-----!-----!-----!-----!-----!-----!					
! II mä	! 123	! 72,4 %	! 16,2 %	! 11,4 +	! 5,7 % !
! we	! 85	! 70,6 %	! 10,6 %	! 18,8 +	! 8,4 % !
! bd	! 208	! 71,6 %	! 14,0 %	! 14,4 +	! 4,8 % !
!-----!-----!-----!-----!-----!-----!					
! III mä	! 141	! 50,4 %	! 8,5 %	! 41,1 +	! 8,2 % !
! we	! 98	! 51,0 %	! 9,2 %	! 39,8 +	! 9,8 % !
! bd	! 239	! 50,6 %	! 8,8 %	! 40,6 +	! 6,2 % !
!-----!-----!-----!-----!-----!-----!					
! IV mä	! 62	! 30,6 %	! 6,5 %	! 62,9 +	! 12,1 % !
! we	! 76	! 34,2 %	! 6,6 %	! 59,2 +	! 11,2 % !
! bd	! 138	! 32,6 %	! 6,5 %	! 60,9 +	! 8,2 % !
!-----!-----!-----!-----!-----!-----!					
! V mä	! 10	! 20,0 %	! 20,0 %	! 60,0 +	! 34,5 % !
! we	! 27	! 22,2 %	! 7,4 %	! 70,4 +	! 18,0 % !
! bd	! 37	! 21,6 %	! 10,8 %	! 67,6 +	! 15,6 % !
!-----!-----!-----!-----!-----!-----!					

mä = männliche Probanden

we = weibliche Probanden

bd = beide, männl. und weibliche Probanden zusammen

AG = Altersgruppe

AG I: 2. und 3. Lebensjahr

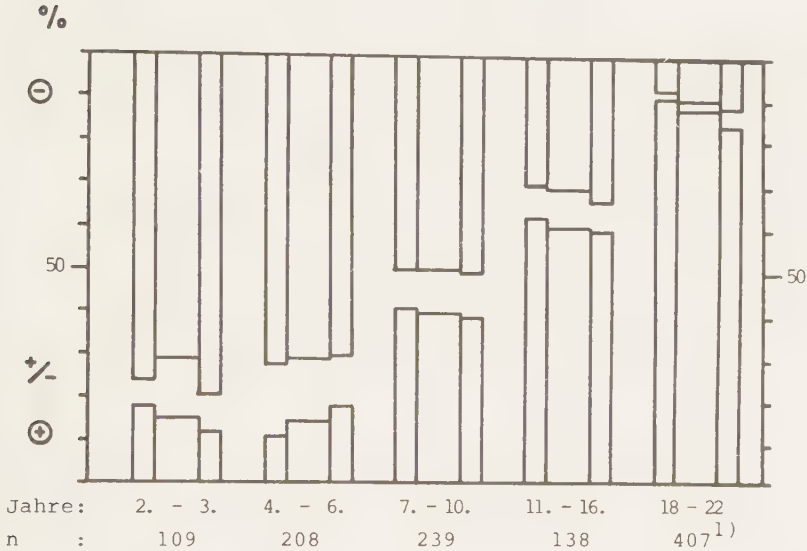
AG II: 4. bis 6. Lebensjahr

AG III: 7. bis 10. Lebensjahr

AG IV: 11. bis 16. Lebensjahr

AG V: 17. Lebensjahr und darüber

Abb.: Positive und negative Rötelnantikörper in den Altersgruppen bei ungeimpften Kindern und Jugendlichen (1975 - 1980)



Untere Säulen: HAH - Titer 1: $\geq$ 32

Obere Säulen: HAH - Titer 1: $<$ 8

Zwischenraum: HAH - Titer 1: 8 - 32

Linke Säulen: männliche Probanden

Rechte Säulen: weibliche Probanden

Mittlere Säulen: beide Geschlechter

1) Junge Erwachsene, ohne Berücksichtigung der Impfanamnese aus dem Jahr 1983/84

Der GMT setzt bei etwas 1:276 ein und steigt bis auf etwa 1:314. In den Altergruppen IV und V hat er eine leicht rückläufige Tendenz auf 1:239.

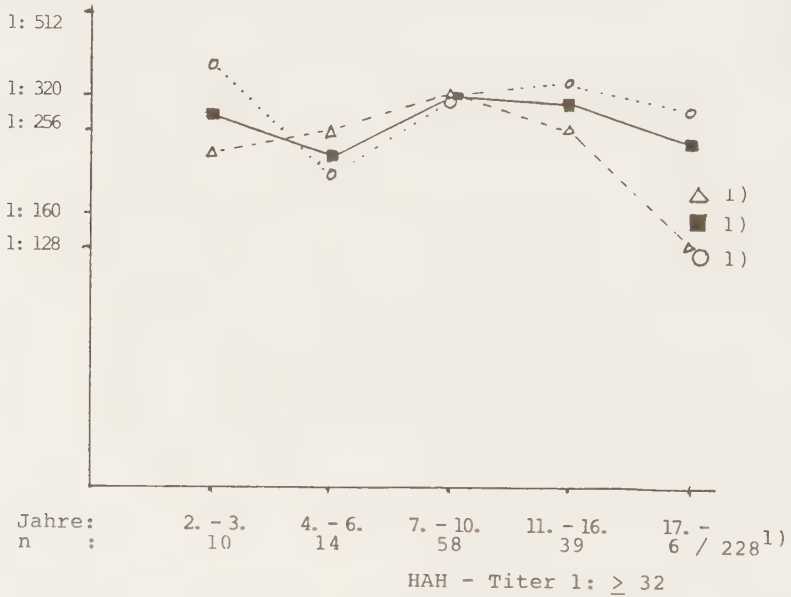


Abb.: GMT - Verlauf der Rötelnantikörper (Ungeimpfte)

- △ Knaben
- Mädchen
- Gesamt

1) Junge Erwachsene, ohne Berücksichtigung der Impfanamnese aus dem Jahr 1983/84

Röteln - geometrischer Mitteltiter

von sicher positiven Titern (min. 1:32)

! AG !	n !	Knaben	! n !	Mädchen	! n !	Gesamt	!
!	!	rez.GMT VG !	!	rez.GMT VG !	!	rez.GMT VG !	!
!----	!----	!-----	!----	!-----	!----	!-----	!----
!	!	650,1 !	!	1003,1 !	!	562,4 !	!
I	10	227,8	7	380,4	17	276,2	
!	!	79,6 !	!	144,1 !	!	135,5 !	!
!----	!----	!-----	!----	!-----	!----	!-----	!----
!	!	539,7 !	!	399,0 !	!	292,9 !	!
II	14	255,1	16	196,8	30	221,9	
!	!	120,2 !	!	95,3 !	!	168,0 !	!
!----	!----	!-----	!----	!-----	!----	!-----	!----
!	!	443,9 !	!	460,7 !	!	361,9 !	!
III	58	317,2	39	311,5	97	314,8	
!	!	226,3 !	!	207,3 !	!	273,8 !	!
!----	!----	!-----	!----	!-----	!----	!-----	!----
!	!	357,5 !	!	461,1 !	!	372,9 !	!
IV	39	256,2	45	339,9	84	298,0	
!	!	183,1 !	!	250,2 !	!	237,9 !	!
!----	!----	!-----	!----	!-----	!----	!-----	!----
!	!	211,2 !	!	483,6 !	!	363,3 !	!
V	6	132,3	19	288,6	25	239,0	
!	!	82,3 !	!	172,0 !	!	156,9 !	!
!----	!----	!-----	!----	!-----	!----	!-----	!----

rez. GMT = reziproker geometrischer Mitteltiter

VG = 95% Vertrauensgrenzen, obere (oben), untere (unten)

AG = Altersgruppe

AG I: 2. und 3. Lebensjahr

AG II: 4. bis 6. Lebensjahr

AG III: 7. bis 10. Lebensjahr

AG IV: 11. bis 16. Lebensjahr

AG V: 17. Lebensjahr und darüber

5.3.2 Röteln - Junge Erwachsene

5.3.2.1 Junge weibliche Erwachsene

Von den 188 erwachsenen weiblichen Probanden hatten 151 sicher positive Antikörpertiter, d.h. 1:40 und höher im HAH-Test. Dies entspricht $80,3\% \pm 5,7\%$. Sieben (3,7%) hatten Antikörpertiter von 1:20; zählt man diese noch unter die positiven, so erhält man 158 von 188, entsprechend $84\% \pm 5,23\%$.

Keine Antikörper nachweisen (Titer von weniger als 1:10) konnte man bei 27 (14,3%); drei (1,6%) hatten Antikörpertiter von 1:10. Die genaue Verteilung ist aus der Tabelle ersichtlich:

Röteln-Antikörpertiter bei jungen weibl. Erwachsenen:

n = 188 (1983/84)

Durchschnittsalter: 21 Jahre

<u>Titer</u>	<u>n</u>	<u>P(%)</u>	
1:< 10	27	14,36%	
1: 10	3	1,59%	15,95%
1: 20	7	3,72%	
1: ≥ 40	151	$80,31\% \pm 5,68\%$	$84,04\% \pm 5,23\%$

Der geometrische Mitteltiter (GMT) der sicher positiven Titer (n = 151) betrug 1:122,6 (95% Mutungsbereich: 1:109,3 - 1:137,5).

5.3.2.2 Junge männliche Erwachsene

Von den 219 männlichen Probanden hatten 185 einen sicher positiven Antikörpertiter nach HAH-Bestimmung (1:40 und höher). Dies entspricht einem Prozentsatz von $84,47\% \pm 5,2\%$. Nimmt man die Titer von 1:20 hinzu, so haben 190 von 219 bzw. $86,3\% \pm 4,96\%$ positive Antikörpertiter.

27 (16,0%) waren eindeutig negativ, d.h. mit einem Titer von weniger als 1:10, zwei hatten einen Titer von 1:10. Die genaue Aufschlüsselung ist der Tabelle zu entnehmen:

Rötelnantikörper bei jungen männl. Erwachsenen:

n = 219 (1983/84)

Durchschnittsalter: 20 Jahre, 1 Monat

<u>Titer</u>	<u>n</u>	<u>P(%)</u>	
1: < 10	27	12,28%	
1: 10	2	0,91%	13,19%
1: 20	5	2,28%	
1: $\geq$ 40	185	84,47% $\pm$ 5,2%	86,3% $\pm$ 4,96%

Der geometrische Mittel-titer (GMT) von sicher positiven (n=177), d.h. 1:40 und höher lag bei 1:175 (95% Mutungsbereich: 1:158,07 - 1:193,9)

5.3.2.3 Unterschiede der Rötelnantikörper bei weiblichen und männlichen Probanden

Vergleicht man den Prozentsatz der sicher positiven Antikörpertiter (1:40 und mehr) der weiblichen und männlichen Probanden, so besteht ein Unterschied von 4,2% (84,5% der männlichen und 80,31% der weiblichen).

Schließt man bei dem Vergleich die Titer von 1:20 mit ein, so ergibt sich bei einer Differenz von 2,1% (86,1% der männlichen und 84% der weiblichen) ein geringerer Unterschied.

Der Unterschied der geometrischen Mittel-titer (GMT) (männl.: 1:175, weibl.: 1:122) ist auf dem 5%-Niveau (d.h. mit 95%iger Wahrscheinlichkeit, t bzw. $z = \pm 1,96$) signifikant.

5.3.3 Vergleich der Rötelntests (HAH/HiG/ELISA)

Die Antikörpertiter der Seren junger Erwachsener wurden sowohl mit dem HAH-Test als auch mit dem HiG-Test untersucht. Dabei ergab sich zwischen beiden Tests folgende Korrelation:

HAH - HiG - Entsprechung:

<u>HAH-Titer</u>	<u>HiG (mm)</u>
1: 20	7 - 9
1: 40	8 - 10
1: 80	9 - 11
1: 160	10 - 12
1: 320	11 - 13
1: 640	12 - 14
1:1280	13 - 15

Zusätzlich wurde die Antikörperbestimmung mit dem ELISA durchgeführt:

1. wenn der HAH-Titer weniger als 1:40 betrug bzw. beim HiG-Test der Durchmesser gleich oder weniger als 8 mm betrug,
2. wenn das Ergebnis des HAH-Tests mit dem des HiG-Test - entsprechend o.g. Tabelle - nicht übereinstimmte,
3. wenn eine unspezifische Reaktion vorlag.

Von den 407 Seren junger Erwachsener wurden jene 88 mit ELISA nachgetestet, die im HiG-Test einen Durchmesser von 8 mm oder weniger aufwiesen: 59 von ihnen waren im HiG-Test nicht meßbar (Durchmesser weniger als 5 mm), 54 lagen dabei im HAH-Test bei 1:≤10, 5 bei 1:10. Von diesen 59 waren 6 nach ELISA positiv (1:40 und höher), 3 lagen bei 1:640 und höher (6 von 59: 10,2%, 6 von 407: 1,47%).

Von den im HAH-Test negativen Seren von 1:≤10 (n=60) (d.h. Titer, die als eindeutig negative gewertet werden) waren 7 (11,7 ± 8,1%) nach ELISA positiv (1:≥40).

Diejenigen Seren, die nach HAH-Test einen Titer von 1:20 und höher und zugleich im HiG-Test 7 oder 8 mm Durchmesser zeigten (n=29), waren alle auch nach ELISA positiv.

Die genaue Aufstellung ist der Tabelle 1 zu entnehmen:

Tabelle 1:

HAH-Titer unter 1:40(80) und/oder HiG-Durchmesser weniger o.
gleich 8 mm

HAH	Hig(mm)	ELISA	IgM	we	mä	gesamt
1:<10	0	1: <40		22	26	48
1:<10	0	1: 40		1	1	2
1:<10	0	1:40-160		1	1	1
1:<10	0	1: 640		2	0	2
1:<10	0	1: 2560		1	0	1
1: 10	0	1: <40		1	3	4
1: 10	0	1:usp40 1:<40		1	0	1
1: 10	6	1: 80		1	0	1
1: 20	7	1: 640		1	0	1
1: 20	7	1: 2560		0	1	1
1: 20	8	1: 640		1	1	2
1: 20	8	1: 1280		1	0	1
1: 20	8	1: 2560		4	0	4
1: 20usp	8	1: 2560		1	0	1
1: 40	8	1: 640		3	2	5
1: 40	8	1: 2560		1	0	1
1: 40	8	1: 5120		0	1	1
1: 40	8	1:10240		1	1	2
1: 80	7	1:40-160		1	0	1
1: 80	8	1: 640		3	0	3
1: 80	8	1: 1280		1	0	1
1: 80	8	1: 2560		1	0	1
1: 80	8	1: 5120		1	0	1
1: 80usp	9	1: 640		1	0	1
1: 80usp	9	1: 2560		2	0	2

Legende:

HAH: Hämagglutinationshemmtest
 HiG: Hämolyse-in-Gel-Test
 ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
 we: Anzahl der Seren weiblicher Probanden
 mä: Anzahl der Seren männlicher Probanden
 gesamt: Anzahl der Seren aller Probanden
 usp: unspezifische Testreaktion
 re: wiederholter Test

Von den 407 Seren, die alle mit dem HAH- und dem HiG-Test untersucht wurden, zeigten 17 ($4,17 \pm 1,9\%$) keine Übereinstimmung mit der o.g. Tabelle der HAH-Test - Hig-Test - Entsprechung. Bei diesen 17 lag der HAH-Titer über dem zu erwartendem Hig-Durchmesser. Von den zwei Seren mit HAH-Titern

von 1:20 zeigte das eine einen nicht ablesbaren HiG-Durchmesser: dieses war auch im ELISA negativ (1:<40). Das andere zeigte einen HiG-Durchmesser von 6 mm; dieses hatte im ELISA einen Titer von 1:2560. Von den restlichen 15 eindeutig HAH-positiven Seren (1:≥40) zeigten 12 einen nicht ablesbaren, negativ zu wertenden HiG-Durchmesser. Eines davon (HAH: 1:40) ergab mit ELISA 1:640. Sieben davon waren im ELISA negativ, vier reagierten im ELISA unspezifisch. Bei dreien war der HiG-Durchmesser geringer als nach HAH-Testung erwartet; im ELISA waren sie eindeutig positiv (1:≥320).

Sieben Seren, die HAH positiv waren und zugleich in der HiG- und ELISA-Testkontrolle negativ waren, wurden im HAH-Test nachgetestet. Bei diesem zweiten Mal fanden sich im HAH-Test ebenfalls negative Titer (1:<10).

Diejenigen Seren (n=9), die im HAH-Test einen positiven Titer aufwiesen, nicht jedoch im HiG-Test und ELISA, wurden in einem weiteren Schritt auf IgM-Antikörper untersucht: Alle IgM-Antikörpertiter waren negativ (1:<40).

Die genaue Aufstellung ist der Tabelle 2 zu entnehmen:

Tabelle 2:

HAH-Titer, nicht in Entsprechung mit HiG-Durchmesser

HAH	HiG	ELISA	IgM	we	mä	gesamt
1: 20	0	1: <40	1:<40	0	1	1
1: 20	6	1: 2560		0	1	1
1: 40	0	1: 640	1:<40	1	0	1
1: 40	7	1: 1280		1	0	1
1: 80	0	usp	1:<40	2	0	2
1: 80	8	1: 1280		0	1	1
1:160	0	1: <40	1:<40	1	0	1
1:160/320	0	1:<40usp	1:<40	1	0	1

HAH /re	HiG	ELISA	IgM	we	mä	gesamt
1: 40/<10	0	1: <40		0	2	2
1: 40/ 20	7	1: 320		0	1	1
1: 80/<10	0	1: <40		0	3	3
1:160/<10	0	1: <40	1:<40	0	1	1
1:160/<10	0	-	1:<40	0	1	1

Legende s. Tabelle 1.

Fünf ($1,22 \pm 1,07\%$) der 407 Seren reagierten im HAH-Test unspezifisch. Im HiG-Test lag ihr Durchmesser bei 9 mm und darüber. Im ELISA lag ihr Titer bei 1:640 und höher.

Tabelle 3:

Unspezifisch reagierende HAH-Titer

HAH	HiG	ELISA	we	mä	gesamt
trüb	9	1: 640	1	0	1
1: 40usp	9	1: 640	0	1	1
1: 80usp	11	1:10240	1	0	1
1:160usp	10	1: 5120	1	0	1
1:320usp	10	1: 5120	1	0	1

Legende s. Tabelle 1.

Unter den 407 Seren waren somit nach HAH-Testung 11 ($2,7 \pm 1,57\%$) falsch positive. Diese waren im HiG-Test jedoch negativ.

Demgegenüber standen 7 ($1,72 \pm 1,26\%$) eindeutig falsch negative im HAH-Test ($1: < 20$) und HiG-Test gemessen am ELISA.

5.4 Varizellen

Die Varicella-Antikörpertiter wurden mittels des Varicella-ELISA bestimmt (s.4.2.4).

Von den sieben Seren von Probanden unter einem Jahr (Altersgruppe I) hatten drei einen Titer von weniger als 1:20. Das Alter dieser drei lag über fünf Monaten (5, 7 und 9 Monate). Die anderen vier lagen in ihren Antikörpertitern über 1:80 (zwei 1:80, 1:640, 1:1280). Alle vier Probanden waren jünger als fünf Monate; der höchste Titer von 1:1280 fand sich beim jüngsten, der kaum ein Monat alt war.

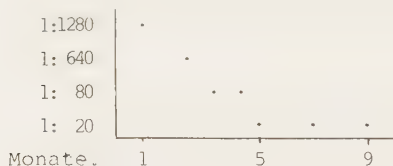
Altersgruppe I:

(0 - 12 Monate; 1. Lebensjahr)

n = 7

Durchschnittsalter: 4,28 Monate

<u>Titer</u>	<u>n</u>	
1:< 20	3	neg. Titer
1: 80	2	pos. Titer
1: 640	1	
1:1280	1	

Abb: Titer im 1. Lebensjahr (n = 7)

In der Altersgruppe II (n = 22) der Probanden im 1. bis 3. Lebensjahr (13 - 48 Monate alt, Durchschnittsalter 32,8 Monate) ergab sich folgende Antikörpertiterverteilung: Von den 22 Seren hatten 18 (82% $\pm$ 17%) Titer von weniger als 1:20, drei hatten Antikörpertiter von 1:20 und in einem fand sich ein Titer von 1:80.

Altersgruppe II:

(13 - 48 Monate; 2. - 4. Lebensjahr)

n = 22

Durchschnittsalter: 31,8 Monate

<u>Titer</u>	<u>n</u>	<u>P(%)</u>	
1:< 20	18	82% $\pm$ 17%	neg. Titer
1: 20	3	13%	fragl. pos. Titer
1: 80	1	4,5%	pos. Titer

Die Vier- und Fünfjährigen (Altersgruppe III, $n = 28$, 49 - 72 Monate, Durchschnittsalter 59,8 Monate) hatten zur Hälfte etwa noch keine meßbaren Antikörpertiter. Fünfzehn (53,5%) von 28 hatten einen Titer von weniger als 1:20. Diese 15 waren im Durchschnitt um ca. drei Monate jünger als die restlichen (58,3 Monate gegenüber 61,4 Monate). Von denen mit sicher nachgewiesenen Antikörpertitern lag der unterste bei 1:160, der höchste bei 1:10240.

Altersgruppe III:

(49 - 72 Monate; 5. und 6. Lebensjahr)

$n = 28$

Durchschnittsalter: 59,8 Monate

<u>Titer</u>	<u>n</u>	<u>P(%)</u>	
1: < 20	15	53,5% $\pm$ 19,3%	neg. Titer
1: 40	0		

1: 80	0		
1: 160	1	46,5%	pos. Titer
1: 160	2		
1: 640	5		
1: 1280	1		
1: 2560	1		
1: 2560	1		
1:10240	1		

Die Altersgruppe des Grundschulalters (Altersgruppe IV, 73 - 120 Monate, Durchschnittsalter 98 Monate, $n = 41$) zeigte eine Durchseuchung mit eindeutig positiven Antikörpertitern (1:40 und höher) von fast 80% (32 von 41: 78% $\pm$ 13%).

Von den negativen lagen drei Werte unter 1:20, sechs unter 1:40 (oder gleich 1:20). Diese neun von 41 entsprachen 22%. Drei erreichten die höchste Titerstufe mit 1:10240, zehn (24,3%) hatten einen Titer von 1:2560.

Altersgruppe IV:

(73 - 120 Monate; 7. - 10. Lebensjahr) n = 41

Durchschnittsalter: 98,34 Monate

<u>Titer</u>	<u>n</u>	<u>P(%)</u>		
1: < 20	3	7,3%		
1: < 40	6	14,6%	22%	neg. Titer
1: 40	2		78%	pos. Titer
1: 80	1			
1: 160	1			
1: 320	2			
1: 640	7			
1: 640	1			
1: 1280	5			
1: 2560	10			
1: 10240	3			

Die Zehn- bis 16-Jährigen (Altersgruppe V, 121 - 192 Monate, Durchschnittsalter 151 Monate, n = 39) hatten zu 90% $\pm$ 9,6% eindeutig positive Antikörpertiter (1:40 und höher). Nur vier hatten einen Titer von weniger als 1:40.

72% (28 von 39) hatten Titer von 1:640 und höher.

Altersgruppe V:

(121 - 192 Monate; 11. - 16. Lebensjahr) n = 39

Durchschnittsalter: 151 Monate

<u>Titer</u>	<u>n</u>	<u>P(%)</u>		
1: < 40	4	10,25%		neg. Titer
1: 40	3	89,75% $\pm$ 9,6%		pos. Titer
1: 160	3			
1: 320	1			
1: 640	10			
1: 1280	3			
1: 2560	7			
1: 5120	4			
1: 10240	3			
1: 10240	1			

Von den Heranwachsenden und jungen Erwachsenen (Altersgruppe VI, 193 - 264 Monate, Durchschnittsalter 229 Monate, n = 65) hatten 87,7% eindeutig positive Antikörpertiter (1:40 und höher).

52 von 65 (80%) hatten Titer von 1:640 und höher, 11 (16,9%)

hatten Titer von 1:10 240 oder höher (bis 1: 40 960).

Altersgruppe VI:

(193 - 264 Monate; 17. - 22. Lebensjahr)

n = 65

Durchschnittsalter: 229 Monate (19 Jahre 1 Monat)

<u>Titer</u>	<u>n</u>	<u>P(%)</u>		
1: < 40	8	12,3%	12,3%	neg. Titer
1: 160	1		87,7%	pos. Titer
1: 320	4			
1: 640	19	29,2%	80,0%	1:640-40960
1: 640	1			
1: 1280	5			
1: 2560	7			
1: 5120	8			
1: 5120	1			
1:10240	9			
1:40960	2			

Betrachtet man den Verlauf der Varizellen-Antikörpertiter, so ergibt sich folgendes Bild: Am Ende des ersten Lebensjahres sind fast keine Antikörper nachweisbar. Auch in den nächsten drei Lebensjahren sind die Antikörpertiter gering (4,5% bei $1:\geq 40$; 18,1% bei $1:\geq 20$). Im 5. und 6. Lebensjahr steigt der Durchseuchungsgrad auf fast die Hälfte (46,4%). Die Sechsbis Neunjährigen haben im Durchschnitt zu 3/4 positive Antikörpertiter; ab dem 11. Lebensjahr finden sich durchschnittlich zu annähernd 90% positive Antikörpertiter. Dieser Prozentsatz ist auch der der jungen Erwachsenen.

Varicella-Antikörpertiter in den Altersgruppen:

Altersgruppe	n	n Titer 1:≥40 %		n Titer 1:20 %	
I 1.J	7	4	57,0%	4	57,0%
II 2.- 4.J	22	1	4,5%	4	18,1%
III 5.- 6.J	28	13	46,4%	13	46,4%
IV 7.-10.J	41	32	78,0%	38	92,6%
V 11.-16.J	39	35	89,7%		
VI 17.-22.J	65	57	87,7%		

%

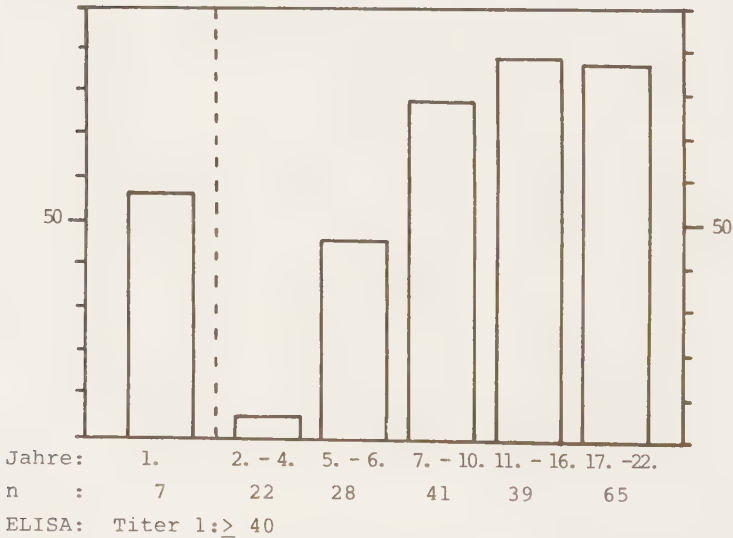


Abb.: Varicella: positive AK-Titer in Prozent

5.5 Tuberkulose

Die Frage, ob sie schon einmal an Tuberkulose erkrankt waren, bejahten von den 1204 Studenten 15 (1,25%).

Acht von diesen waren in der folgenden Tuberkulintestung tuberkulinpositiv, die restlichen sieben wurden nicht getestet, da sie früher schon tuberkulinpositiv oder erst vor kurzem wieder getestet worden waren.

Es wurden 1204 Medizinstudenten des 1. klinischen Semesters gefragt, ob sie mit BCG geimpft worden sind. 1140 gaben dazu eine Antwort, z.T. nach Rückfrage zu Hause, bei den Eltern:

Anamnese: frühere BCG-Impfung:

Frage:

BCG-Impfung erhalten?

Probanden	! 1204	! 100,0%	!-----!----
ja	! 139	! 11,5%	!-----!----
nein	! 552	! 45,8%	!-----!----
weiß nicht	! 449	! 37,3%	!-----!----
keine Angabe	! 64	! 5,3%	!-----!----

61 wußten sicher, daß sie als Säugling BCG geimpft worden waren. Bei der Tuberkulintestung waren von diesen 41 positiv (67,2%), 20 negativ (32,8%).

17 gaben an, in den vergangenen 10 Jahren BCG geimpft worden zu sein. 12 von diesen waren bei der anschließenden Tuberkulinprobe positiv (70,6%).

Von denen, die angeblich nicht als Säugling BCG geimpft worden waren (n=552), gaben 253 an, sich früher schon einmal einem Tuberkulintest unterzogen zu haben. Von ihnen waren damals angeblich 42 positiv (16,6%).

Jetzt wurden von 552, die angeblich nicht als Säugling geimpft worden waren, 337 mit 10 IE Tuberkulin i.c. getestet. Von ihnen waren 67 jetzt positiv (19,9%).

Dieselben 1204 Studenten wurden weiterhin gefragt, ob sie schon einmal eine Tuberkulintestung mitgemacht hätten. 1203 gaben dazu eine Antwort:

Anamnese: Frühere Tuberkulintestung:

Frage:
Tuberkulintest erhalten?

Probanden	!	1204	!	100,0%	!
-----	!	-----	!	-----	!
ja	!	501	!	41,6%	!
-----	!	-----	!	-----	!
nein	!	427	!	35,5%	!
-----	!	-----	!	-----	!
weiß nicht	!	275	!	22,8%	!
-----	!	-----	!	-----	!
keine Angabe	!	1	!	0,1%	!

Diejenigen, die schon früher einen Tuberkulintest mitgemacht hatten (n = 501), wurden nach dem Ergebnis davon gefragt:

Anamnese: Ergebnis des früheren Tuberkulintests:

Tuberkulintest erhalten:

	n		21 - 25 J		über 25 J		k.A.
-----	!	-----	!	-----	!	-----	!
	!	501 100,0%	!	357 100,0%	!	138 100,0%	!
-----	!	-----	!	-----	!	-----	!
pos.	!	134 26,7%	!	97 27,2%	!	36 26,0%	!
-----	!	-----	!	-----	!	-----	!
neg.	!	367 73,3%	!	260 72,8%	!	102 74,0%	!

Die 1204 Studenten unterzogen sich einem intrakutanen Tuberkulintest (nach Mendel und Mantoux). Testergebnisse wurden nur verwendet, wenn sie jeweils vollständig von einer Gruppe (je 20 - 30 Studenten) abgelesen werden und das Ergebnis ärztlich dokumentiert werden konnte: 682 Tests konnten ausgewertet werden. 179 von diesen 682 Studenten, $26,2 \pm 3,4\%$, zeigten eine positive Reaktion (Rötung und tastbares Infiltrat, $\geq 5\text{mm}$). - Ausgenommen waren diejenigen mit früherer Tuberkulose.

Tuberkulintestung 10 TE ICR:

	n		21 - 25 J		über 25 J		k.A.
	682	100,0%	482	100,0%	181	100,0%	19
pos.	179	26,2%	123	25,6%	54	29,8%	2
		+3,4%		+4,0%		+6,8%	
neg.	503	73,6%	359	74,4%	127	70,2%	17
		+3,4%		+4,0%		+6,8%	

Von den 682 Studenten, die jetzt getestet wurden, waren 248 früher schon einmal tuberkulingetestet worden. Damals waren von den 248 Probanden 183 (73,8%) negativ. Von diesen 183 (100%) waren jetzt 162 (88,5%) negativ, 21 (11,5%) positiv. Von den 248 früher getesteten Probanden waren 65 (26,2%) damals positiv. Von diesen 65 (100%) waren jetzt 44 (67,7%) ebenfalls positiv, 21 (32,3%) hingegen negativ.

Vergleich:

Früher und jetzt Getestete:

n = 248	früher:	pos.	neg.	!
jetzt	!			!
pos.	!	44	21	!
neg.	!	21	162	!
	!	65	183	!

6. Diskussion

6.1 Masern

Zur Frage der natürlichen Durchseuchung (HAH):

Bei den Kindern im zweiten und dritten Lebensjahr beträgt die natürliche Durchseuchung 40%, bis zum sechsten Lebensjahr beträgt sie im Durchschnitt 60%, d.h. 40% der nicht geimpften Schulanfänger scheinen ungeschützt (Titer 1: 32).

In der Schulzeit (7. - 16. Lebensjahr) findet die wesentliche Durchseuchung statt. Im Übergang von der Grundschulaltersgruppe (7. - 10. Lebensjahr) zur Altersgruppe der Hauptschule (11. - 16. Lebensjahr) wird die Durchseuchung fast komplett. Anders gesagt, fast alle Kinder, die nicht geimpft werden, kommen spätestens in den ersten vier Schuljahren mit Masern in Berührung.

Daß 1980 die Durchseuchung im Erwachsenenalter noch komplett war, belegt PILARS DE PILAR (35). Nach seiner Studie lagen die Masernantikörper bei elf (2,5%) von 431 jungen Erwachsenen unter der Nachweisgrenze; Masernantikörpertiter von 1: 40 besaßen 86,5% (Männer: 83%, Frauen: 91%).

Diese Durchseuchungsrate ist bereits bei den 11 - 16-Jährigen erreicht. Von 164 der hier Untersuchten lagen nur drei (1,8%) unter der Nachweisgrenze (männliche Probanden: 1,2%, weibliche: 2,4%). Legt man die Titer von 1: 40 zugrunde, ergeben sich ebenfalls fast gleich Zahlen wie bei den Erwachsenen: 90,2% (Knaben: 94,1%, Mädchen: 91,7%).

Der geometrische Mitteltiter (GMT) der sicher positiven Antikörperträger stieg von 1:82 in der I. Altersgruppe (2. und 3. Lebensjahr) stetig auf 1:194 in der IV. Altersgruppe (10. bis 16. Lebensjahr). Danach sank er auf 1:110.

Der stetige Anstieg des GMT bis zum Ende des Schulalters ist wohl darauf zurückzuführen, daß die meisten Kinder die Masern erst vor kurzem durchgemacht haben. Auch ist die Antikörperproduktion höher als bei Kleinkindern. Nach dem Schulalter, wenn eine fast vollständige Durchseuchung erreicht ist, nimmt

der GMT seinen natürlichen, allmählich absinkenden Verlauf. HUBER et al. haben von 1967 - 1975 eine Langzeitstudie nach Masernimpfung durchgeführt(21). Dabei zeigte sich, daß die Titer im Lauf der 7-jährigen Kontrolle stetig anstiegen bis zu einem Titer von 1:138 (obere Vertrauensgrenze: 1:281,3; u. VG: 1:57,6) bei Verwendung von Masernlebendimpfstoff. Diesen Anstieg interpretierten die Autoren mit stiller Boosterung. Über das Alter der damals untersuchten Kinder bzw. den Impfzeitpunkt sind keine Angaben gemacht; geht man jedoch von der Annahme aus, daß diese Kinder 7 Jahre lang - nach der Impfung - der natürlichen Durchseuchung ausgesetzt waren, so kann man deren GMT nach 7 Jahren mit dem der hier untersuchten Kinder der Altergruppe III (7. bis 10. Lebensjahr) vergleichen: Tatsächlich liegen die Titer der nicht geimpften - hier untersuchten -, antikörper-positiven Kinder nur wenig höher als die der Geimpften (1:145 gegenüber 1:138).

Zur Frage des Einflusses der Schutzimpfung gegen Masern: Bis Ende der 60er Jahre, vor Einführung der Masernlebendimpfung erkrankten bis zur Einschulung 55 - 60% der Kinder an Masern, bis zum Ende der Schulzeit waren angeblich ca. 85% der Kinder - nach HEIN - immun (18). Die Durchseuchung der nicht geimpften Kinder findet - wie sich in unserer Untersuchung zeigt - bis 1980 nach wie vor statt. Nach zunehmender Impfung hätte man annehmen können, daß die natürliche Durchseuchung zurückgeht. Dies scheint zum Zeitpunkt der vorliegenden Untersuchung (1980) nicht der Fall zu sein. Erst nach 1980 wurde die Masernimpfung von den Krankenkassen bezahlt ("Bayernvertrag"); inwiefern sich diese Maßnahme und die damit verbundene verstärkte Annahme der Impfung auf den Gesamtimmunstatus auswirkt, muß einer weiteren Untersuchung vorbehalten bleiben.

HEIN(18) stellte fest, daß 1979 erstmalig die früher üblichen Epidemien bei Schulanfängern ausfielen. Zu diesem Zeitpunkt waren bei ihm 52,9% der Kinder durch Impfung, 22,4% nach Krankheit (anamnestisch), insgesamt also 75,3% der Schulanfänger geschützt. Diese 75,3% Immunität reichen angeblich in

einer Gemeinschaft aus, um eine Masernepidemie zu verhindern(18).

Die Höhe der Durchseuchungsrate, die notwendig ist, um eine epidemische Ausbreitung zu verhindern, ist je nach Krankheit unterschiedlich: die Kontagiosität, die bei Masern 90 - 95% beträgt, spielt eine entscheidende Rolle. Es bleibt derzeit offen, ob eine Immunität von mehr als 80% - wie für die Pocken behauptet wurde - eine Ausbreitung verhindert. Die Impfbeteiligung hat von 1972 - 1981 von 3,4% auf 66,0% nach HEIN (18) zugenommen:

Maserndurchimpfung nach HEIN (18):

(Hamburg-Elmsbüttel; Schulanfänger)

	<u>geimpft</u>	<u>erkrankt</u>
1972	3,4%	57,0%
1974	12,4%	55,8%
1975	17,7%	45,8%
1976	24,7%	42,3%
1977	38,1%	35,2%
1978	45,3%	32,2%
1979	52,9%	22,4%
1980	65,4%	19,6%
1981	66,0%	15,4%

STICKL führt für die BR Deutschland ähnliche Zahlen an:

Maserndurchimpfung nach STICKL (48):

1973	23%
1978	35%
1980	56%
1981	66%
1982	65%
1983	64%

Hingegen hat SCHMITT (39) 1983/84 bei 10-Jährigen (Jahrgang 1973/74) im Landkreis Böblingen eine Maserndurchimpfungsrate von 34,0% (Deutsche: 37%; Ausländer 18,3%) festgestellt. Vier Jahre davor, als die jetzigen 10-Jährigen Schulanfänger waren, 1980, war die Zahl also auch nur maximal 34%. Offensichtlich sind die Durchimpfungsraten regional sehr unterschiedlich. Zu dieser Aussage gelangt auch STICKL (48).

Zur Frage nach Immunisierungslücken:

Legt man die Zahlen von HEIN oder STICKL aus dem Jahr 1980 zugrunde, so waren 35 - 44% der damaligen Schulanfänger nicht geimpft. Von diesen kann man - sofern man die in Bayern gewonnenen Daten übertragen darf - annehmen, daß 40% auch durch natürliche Immunität nicht geschützt waren, insgesamt also etwa 14,0 - 17,6%. Mit zunehmender Durchimpfung wird dieser Prozentsatz geringer werden. Allerdings werden diese ungeschützten Kinder bzw. Heranwachsende, wenn sie erkranken, in immer höherem Alter erkranken, da die Möglichkeit, sich zu infizieren, - vor allem nach Eliminierung der Schulepidemien - , für diese Gruppen immer geringer werden wird.

Zur Frage der Masernelimination:

Ziel einer Gesundheitspolitik gegenüber den Masern ist es, die schweren Nebenwirkungen bzw. Komplikationen (s. 2.1) zu verhüten. Nachdem uns bislang keine spezifische Therapie bekannt ist, jedoch mit dem Masernimpfstoff eine wirksame Prophylaxe gegen diese nur beim Menschen vorkommende Krankheit gegeben ist, muß die Elimination der Masern Aufgabe einer vernünftigen Impfpolitik sein (vgl. auch 48).

Daß eine generelle Masernimpfung auch volkswirtschaftlich sinnvoll ist, zeigt die Kosten-Nutzen-Analyse JUSTs (23), die die Kosten der Masernimpfung den Ausgaben für die Behandlung und Folgen der Masernerkrankung gegenüberstellt.

Die Möglichkeit eine drastische Reduktion der Krankheitsfälle zu erreichen zeigt das Beispiel anderer Länder. So ist in den USA die Inzidenz von 315/100.000 vor der Impfkation auf 0,6/100.000 im Jahre 1983 gesunken (31;20). Ähnliches ist aus Ostblockländern zu berichten. So ist in der DDR nach der Einführung der Pflichtimpfung 1970 die Immunität ab dem 3. Lebensjahr auf 90 - 95% angestiegen (46).

Ist die Entscheidung gefallen, den Gefahren der Masern zu begegnen, indem an die Masern mittels Impfung eliminieren will, so muß ein solches Impfprogramm rasch und konsequent durchgeführt werden. Anderenfalls besteht die Gefahr, daß mit

einer unvollständigen Immunisierung mehr Schäden hervorgerufen werden - dadurch, daß die Krankheit ins höhere, komplikationsträchtigere Alter verschoben wird -, als durch völlige natürliche Durchseuchung allein (vgl. auch 55).

In der Bundesrepublik Deutschland stehen wir vor dieser Situation: die natürlich Durchseuchung, insbesondere die epidemische Ausbreitung, ist durch die angefangene Impfkaktion verhindert. In Bayern wurden 1983 von den 1981 Geborenen 25,2% und von den 1982 Geborenen 16,4% gegen Masern geimpft (2). Nimmt man an, daß die Impftrate der letzten zwei Jahre konstant ist, so bedeutet dies, daß nur 42% der Kinder im empfohlenen Impfalter gegen Masern geimpft worden sind. Die nicht immunen Kinder haben immer weniger Gelegenheit, sich zu infizieren und bleiben ungeschützt, zum Teil bis ins Erwachsenenalter. Damit sind sie jedoch zunehmend prädisponiert für Komplikationen im Falle einer Infektion.

Welche Möglichkeiten gibt es dieser Tendenz entgegenzuwirken?

1. In regelmäßigen Abständen müssen systematisch epidemiologische Untersuchungen - möglichst mit Antikörperbestimmung - durchgeführt werden. Zu denken ist auch an die Einrichtung von Immunkatastern.
2. Die Durchimpfung muß konsequenter gefördert werden. Ein Schritt in diese Richtung war sicherlich die Kostenübernahme der Impfkosten durch die Krankenkassen ("Bayernvertrag"). Aber diese Maßnahme hat nicht den gewünschten Erfolg gebracht. Anzustreben bleibt die Impfung aller Kinder, soweit keine Kontraindikationen vorliegen.

6.2 Mumps

Zur Frage der natürlichen Durchseuchung:

Im zweiten und dritten Lebensjahr beträgt die natürliche Durchseuchung $17,2 \pm 7\%$ (bei Titern von $1:\geq 32$; 50,8% bei Titern von $1:\geq 8$). Ab dem 7. Lebensjahr ist die Durchseuchung konstant bei 55% (bei $1:\geq 32$, 93,5% bei $1:\geq 8$): die maximale Durchseuchung ist erreicht. Die Studie der Mumpsantikörpertiter von PILARS DE PILAR (35) bestätigt dies: dort hatten 92,4% der Erwachsenen positive Titer ($1:\geq 8$) bzw. 54% bei Titern von $1:\geq 40$.

Der entscheidende Sprung zur vollen Durchseuchung findet also im 4. - 6. Lebensjahr statt, d.h. die meisten Infektionen ereignen sich im Kindergartenalter.

Der Verlauf des geometrischen Mitteltiters (GMT) von sicher positiven Titern erreicht in der Altersgruppe der Kinder im 7. - 10. Lebensjahr einen Gipfel von $1:108$. Zum Erwachsenenalter hin sinkt er ab (bis auf $1:85$). Die Durchseuchung nimmt zwar ab dem 10. Lebensjahr weiter zu - erkennbar an der Abnahme der Seronegativen ($1:<8$) - aber wegen der Titerabnahme der früher Infizierten steigt der Anteil der eindeutig Positiven ($1:\geq 32$) bis zum Erwachsenenalter nicht mehr an. Auch der GMT sinkt mit zunehmendem zeitlichem Abstand vom Zeitpunkt der Infektion.

Zur Frage des Einflusses der Schutzimpfung:

Bis vor der 1976 eingeführten Mumpsschutzimpfung erkrankten bis zur Einschulung 20 - 30% der Kinder an Mumps (18). Bei einer Manifestationsrate des Mumps von 30% und einem Dispositionsindex von 90 - 95% (47, 12.39) bedeutet dies, daß ca. 90% der Kinder bis zum Schulalter mit Mumps in Kontakt gekommen sein müssen.

HEIN(18) beobachtete, daß 1979 zum ersten Mal keine Mumpsepidemien in den von ihm betreuten Schulen (Kreis Hamburg-Elmsbüttel) auftraten. Bei ihm waren die Schulanfänger zu diesem Zeitpunkt zu 29,6% geimpft, 20,8% waren erkrankt gewesen, 50,4% waren nicht geschützt bzw. hatten latent Mumpsantikör-

per erworben. Die Quote von 50% nachweislich Geschützten (durch Impfung oder durch Krankheit) scheint auszureichen, um die epidemische Ausbreitung zu verhindern. Nach HEIN hat die Impfdurchseuchung von 1976 - 1981 von 0,1% auf 48,3% zugenommen:

Mumpsdurchimpfung nach HEIN(18):

(Hamburg-Elmsbüttel, Schulanfänger)

	<u>geimpft</u>	<u>erkrankt</u>
1976	0,1%	30,2%
1977	2,9%	36,6%
1978	12,3%	30,0%
1979	29,6%	20,0%
1980	43,0%	15,0%
1981	48,3%	11,8%

SCHMITT(39) hat 1983/84 bei den 10-Jährigen (Jahrgang 1973/74) im Landkreis Böblingen eine Mumpsdurchimpfungsrate von 16,7% (Deutsche: 19,0%; Ausländer: 5,0%) festgestellt. Nimmt man an, daß diese Kinder vor dem 6. Lebensjahr geimpft worden sind, so kann man SCHMITTs Zahlen mit denen HEINs vergleichen. Auch hier zeigen sich offensichtlich starke regionale Unterschiede: 16,7% gegenüber 29,6%(1979) bzw. 43,0%(1980). In der vorliegenden Untersuchung ist bei den nicht geimpften 6 - 10-Jährigen zu 90,4% ein Antikörpertiter von $1 \geq 8$ zu finden (61,8% bei $1 \geq 32$).

(Die Spanne unsicher positiver Titer, - Titer zwischen $1 \geq 8$ und $1 < 32$ -, ist bei Mumps relativ groß, bei den 6 - 10-Jährigen z.B. 28,6%. Angesichts der obigen Überlegungen, daß ca. 90% der Kinder bis zum Schulalter mit dem Mumpsvirus Kontakt gehabt haben müssen, sind wohl alle Titer von $1 \geq 8$ als positiv zu werten.)

Zur Frage nach Immunisierungslücken:

Die Frage nach der Größe von Immunisierungslücken bei Mumps ist angesichts der Frage, welche Titer als eindeutig positiv gewertet werden sollen, nicht eindeutig zu beantworten.

Geht man von eindeutig positiven Titern aus ($1 \geq 32$) und legt

die Daten von HEIN(18) und SCHMITT(39) für die Schulanfänger zugrunde, ergeben sich folgende Zahlen: Bei HEIN waren 1980 43% (1979: 29,6%) geimpft, d.h. 57% waren der natürlichen Durchseuchung ausgesetzt, hatten also durch Infektion Antikörper erworben oder nicht. Bei SCHMITT waren 1980 16,7% geimpft, 83,3 unterlagen der natürlichen Durchseuchung. Nach der hier vorliegenden Untersuchung waren 45% nicht bzw. unsicher geschützt (Titer $1 < 32$); auf alle, nämlich auf geimpfte und nichtgeimpfte bezogen, ergibt das für HEINs Zahlen Quoten von 25,6%(1980) und 31,7%(1979), für SCHMITTs Zahlen eine Quote von 37,5% nicht bzw. Ungeschützter. Da man aber mit Recht (s.o.) durchaus davon ausgehen kann, daß auch die niedrigeren Titer ($1:8 - 32$) einen Schutz darstellen, kann man die Quote von 10% ungeschützter Schulanfänger bei natürlicher Durchseuchung verwenden. Auf die Gesamtpopulation geimpfter und nicht geimpfter Schulanfänger angewandt, ergeben sich dann Quoten von 5,7%(1980) und 7,0%(1979) nach HEIN bzw. 8,3% nach SCHMITT.

Nachdem die Schutzimpfungsrate in den Jahren 1976 - 81 rapide angestiegen ist und auch die Quote der manifesten Erkrankungen (vgl. HEINs o.g. Tabelle) deutlich gesunken ist und z.Z. auch keine Epidemien unter Schulanfänger zu befürchten sind, ist der natürliche Durchseuchungsprozeß unterbrochen. Dies hat zur Folge, daß nicht geimpfte Kinder immer seltener die Chance haben, sich zu infizieren. Auf der einen Seite bleibt ihnen zwar damit die Krankheit in der Kinderzeit erspart, auf der anderen Seite - was schwerwiegender ist - erwerben sie damit auch keinen natürlichen Schutz. Immer mehr Kinder bleiben somit immer länger - vielleicht bis ins Erwachsenenalter - ohne spezifische Immunität.

Zur Frage nach dem Ziel der Mumpsschutzimpfung:

Will man die Komplikationen und Nebenwirkungen des Mumps, die jetzt sogar im Zunehmen begriffen sind, vor allem die Meningoenzephalitis (s. 2.2), vermeiden, und hat man andererseits mit der begonnenen Impfpolitik die natürliche Durchseuchung durchbrochen, so kann das angestrebte Ziel nur die völlige

Eliminierung des Mumps sein. (Zumal das Mumpsvirus nur beim Menschen vorkommt.,s. 2.2).

Auch wenn der Nutzen der Mumpsschutzimpfung in einer Kosten-Nutzen-Analyse für die Schweiz nicht so stark überwiegt wie bei der Masernschutzimpfung, ist doch schon aus finanziellen, volkswirtschaftlichen Gründen die generelle Impfung der Kinder in 2. Lebensjahr sinnvoll (23). KOPLAN und PREBLUD(25) führten in den USA eine Kosten-Nutzen-Analyse für die Mumpsschutzimpfung durch. Sie kamen zum dem Ergebnis, daß die Mumpsimpfung in hohem Maße (Kosten-Nutzen-Verhältnis: 1:39) kostengünstig ist.

In den USA wurde der Mumpsimpfstoff 1967 zugelassen; bis 1976 wurden 31 Mio. Impfungen verabreicht. Damit waren ca. 49,7% der 1 - 9-Jährigen geimpft. In dieser Zeit sank dort die Mumpsinzidenz drastisch von ca. 140/100 000 (1967) auf ca. 20/100 000 (1976) und ebenso gingen die Erkrankungen an Mumpsenzephalitis und die Todesfälle zurück (17).

Für Mumps gilt ähnliches wie für Masern: Hat man ein Impfprogramm zur Verhütung der Mumpsfolgeschäden begonnen, so sollte dies konsequent durchgeführt werden. In der Bundesrepublik Deutschland wird mit dem angefangenen Impfprogramm die natürliche Mumpsdurchseuchung regional sehr unterschiedlich beeinflusst. Geimpft werden zur Zeit noch weniger als die Hälfte der Kinder. In Bayern z.B. wurden 1983 25,4% der 1981 Geborenen und 16,5% der 1982 Geborenen geimpft (2). Unter der Annahme, daß die Impfrate in den letzten zwei Jahren etwa gleich geblieben ist, bedeutet dies, daß nur 42% der Kinder im entsprechendem Impfalter geimpft worden sind. Diese Entwicklung läßt weiterhin Kinder ungeschützt in höheres Alter gelangen; sie sind dann im Falle einer Infektion einer höheren Komplikationsrate ausgesetzt als bei Erkrankung im Kleinkindesalter.

Um diese Situation zu verbessern, sollten - wie bei Masern - in regelmäßigen Abständen epidemiologische Studien durchgeführt werden, eventuell auch Immunkataster angelegt werden. Zugleich muß die Impfung weiter und in stärkerem Maße geför-

dert werden, so daß möglichst alle Kinder geimpft werden. Entweder impft man alle oder gar nicht.

6.3 Röteln

Zum Rötelnimmunstatus

Bei den Kindern im zweiten und dritten Lebensjahr beträgt die natürliche Durchseuchung mit eindeutig positiven Titern 15%. Bis zur Pubertät (11. - 16. Lebensjahr) steigt die Durchseuchung auf $61 \pm 8,2\%$ an. Die jungen Erwachsenen sind schließlich zu 80% seropositiv.

Der geometrische Mitteltiter (GMT) der eindeutig positiven Seren stieg bei den männlichen Probanden von 1:227 im zweiten und dritten Lebensjahr auf 1:317 im 7. - 10. Lebensjahr und sank zum Erwachsenenalter auf 1:175 ab. Bei den Mädchen erreichte der GMT im 7. - 10. Lebensjahr 1:311 und lag im Erwachsenenalter bei 1:122.

Einen signifikanten serologischen Unterschied zwischen jungen weiblichen und männlichen Erwachsenen gab es nur hinsichtlich des GMT, der bei jungen Männern mit 1:175 deutlich über dem GMT von 1:122 der jungen Frauen lag.

Das Absinken des GMT mit Zunahme des Abstands von der durchgemachten Infektion ist natürlich. Ob der deutlich niedrigere GMT bei jungen Frauen auf die häufigere Impfung zurückzuführen ist, oder ob Männer in höherem Maße Antikörper ausbilden, kann hier nicht entschieden werden.

EHRENGUT et al. (11) verglichen 1979/80 die Rötelndurchseuchung in Hamburg mit der von Mali. (In Mali sind so gut wie keine Rötelnembryopathien bekannt. Dies war der Anlaß zu dieser Untersuchung.) In Hamburg waren 84,5% der Mütter (16 - 45 Jahre alt) seropositiv (im HiG-Test mit mindestens 8 mm, was einem HAH-Titer von 1:20/40 entspricht). Diese 84,5% sind den hier vorliegenden 84,0% Seropositivität junger Frauen (HAH-Titer von 1:20 und darüber, 1983/84) und den 85,9% aus

der Untersuchung von PILARS DE PILAR (1979/80)(35) vergleichbar. Sieben- bis achtjährige Kinder aus Hamburg waren zu 46,7% seropositiv, die Kinder aus München im 7. - 10. Lebensjahr zu 42,7%. In Mali hingegen wiesen 92,9% der Mütter (14 - 45 Jahre alt) Antikörper auf, und 87,5% der 7 - 8-Jährigen. Ursache für diese starke natürliche Durchseuchung scheint das Zusammenleben in der afrikanischen Großfamilie zu sein. Diese fehlende natürliche Durchseuchung in der Bundesrepublik Deutschland - wie auch in anderen westlichen Industrienationen - müßte, will man die Rötelnembryopathie vermeiden, durch eine vollständige Durchimpfung kompensiert werden. In England wurde 1970 ein groß angelegtes nationales Impfprogramm gegen Röteln begonnen. Die Impfpolitik richtete sich dabei vor allem auf die möglichst vollständige Impfung der 11 - 14-jährigen Mädchen. In welchem Maße die Seropositivität zusammen mit dem Durchimpfungsgrad zugenommen hat, zeigt die Tabelle von MARSHALL et al. (30), die Schwesternschülerinnen untersucht haben:

Seropositive/geimpfte Schwesternschülerinnen
(England)

<u>Jahr</u>	<u>positiv</u>	<u>geimpft</u>
1972	78,1%	0,0%
1973	78,3%	1,3%
1974	80,9%	8,5%
1975	86,1%	50,6%
1976	92,1%	67,1%
1977	94,4%	82,4%
1978	95,4%	76,3%
1979	91,0%	63,0%

CLARKE et al. untersuchten, ebenfalls in England, mehr als 10 000 Seren junger erwachsener Blutspender und Studenten auf Rötelnantikörper in den Jahren 1976 - 1979 (7; 8):

Seronegative junge Erwachsene in England

<u>Jahr</u>	<u>we</u>	<u>mä</u>
1974	20,0%	-
1975	12,9%	-
1976	7,6%	17,8%
1977	6,3%	21,5%
1978	5,9	17,7%
1979	5,6%	18,1%

neg.: HiG-Durchmesser weniger als 4 mm

Damit war erwiesen, daß das britische Impfprogramm, das die Impfung aller 11 - 14-jähriger Mädchen vorsieht, und das 1970 begonnen worden ist, sich erheblich auf den Immunstatus junger Frauen ausgewirkt hat. Früher, d.h. bei den vor 1954 Geborenen, war die Seropositivität bei männlichen Probanden größer als bei weiblichen. Bei den nach 1958 Geborenen hat sich das Verhältnis umgekehrt: Nun sind die jungen Frauen in höherem Maß seropositiv. Mit der Impfkation der 11 - 13-jährigen Schulmädchen waren 70 - 75% der Mädchen bis zu ihrem 14. Geburtstag geimpft. Mit dem drastischen Rückgang von 15 - 20% (vor 1974) rötelnempfindlicher Frauen auf 5 - 6% (1978/79) scheint die Impfkation in England erfolgreich zu sein. Das Ansteigen der Seronegativität bei gleichaltrigen Männern läßt vermuten, daß die Impfkation der Mädchen die Durchseuchung mit dem Wildvirus beeinflusst (8). Die ungeschützten Männer und Kinder erlauben neue Seuchenzüge: Die Epidemie in England 1978 ergab 996 dokumentierte Rötelnfälle in der Schwangerschaft (31a).

Wie sah und wie sieht die Situation in der Bundesrepublik Deutschland, in Bayern, aus?

1981 wurde in einer Studie von PILARS DE PILAR et al. (35) die Frage aufgeworfen, ob die 18 - 25-jährigen Frauen auf Grund der seit vielen Jahren empfohlenen Rötelnimpfung einen - wie in England - besseren Schutz aufweisen als die gleichaltrigen Männer. Die Frage mußte damals verneint werden. Untersuchungsgut und Methoden der hier vorliegenden Untersuchung sind denen der oben angeführten Studie gleich. Somit

lassen sich die Ergebnisse vergleichen und Entwicklungen absehen.

Vergleich Rötelnantikörpertiter 1979/80 und 1983/84

Gesamt: junge Erwachsene, männl. und weibl.

18 - 22 Jahre

<u>1979/80 (n=407)</u>			<u>1983/84 (n=407)</u>		
Titer	n	%	Titer	n	%
1:<10	40	9,8%	1:<10	54	13,3%
1:≥10	367	90,2%	1:≥10	353	86,7%
1:≥20	360	88,4%	1:≥20	347	85,2%
1:>20	354	87,0%	1:>20	336	82,6%

Vergleich Rötelnantikörpertiter 1980/81 und 1983/84

junge, weibl. Erwachsene, 18 - 22 Jahre

<u>1979/80 (n=192)</u>			<u>1983/84 (n=188)</u>		
Titer	n	%	Titer	n	%
1:<10	23	12,0%	1:<10	27	14,4%
1:≥10	169	88,0%	1:≥10	161	85,6%
1:≥20	165	85,9%	1:≥20	158	84,0%
1:>20	160	83,3%	1:>20	151	80,3%

Vergleich Rötelnantikörpertiter 1979/80 und 1983/84

junge, männliche Erwachsene, 18 - 22 Jahre

1979/80 (n=215)			1983/84 (n=219)		
Titer	n	%	Titer	n	%
1:<10	17	7,9 %	12,3 %	27	
1:≥10	198	92,0 %	87,7 %	192	
1:≥20	195	90,7 %	86,3 %	189	
1:>20	194	90,2 %	84,5 %	185	

Aus den Tabellen lassen sich zwei Tendenzen ablesen:

1. Der Anteil seropositiver junger Männer ist 1983/84 nach wie vor höher (um 4,2% bei 1:≥40) als der junger Frauen, wenn auch in geringerem Maße als 1979/80 (6,9% bei 1:≥40).
2. Die scheinbare "Gesamtdurchseuchung" ist 1983/84 geringer als 1979/80. Der Prozentsatz der eindeutig negativen Titer ist 1983/84 um 3,5% höher als 1979/80; bei den eindeutig positiven (1:40 und höher) beträgt die Differenz 4,4%.

Was sind die möglichen Ursachen davon?

Niedrigere Titer sind bei Geimpften häufiger zu erwarten als bei natürlich Durchseuchten. Dies könnte die Differenz von 4,1% (1979/80) bzw. 2,1% (1983/84) mehr seronegativer (1:<10) junger Frauen gegenüber jungen Männern erklären.

Der scheinbare Rückgang der Rötelnimmunität bei Frauen von 1979/80 zu 1983/84 könnte auf einem relativ großen Anteil geimpfter, aber seronegativer Probanden herrühren, die im Falle eines Wildviruskontaktes über die Atemwege die Weiter-

gabe des Virus ähnlich hemmen wie die Rötelngeimpften mit meßbaren Antikörpern, weil sie doch eine zelluläre Immunität besitzen.

Insgesamt ist aber folgende Entwicklung zu berücksichtigen:

In der Bundesrepublik wird ein Teil der Kleinkinder seit 1980 geimpft. Zusätzlich werden seit mehr als zehn Jahren die Mädchen und die seronegativen jungen Frauen geimpft. Dadurch wird die natürliche Durchseuchung zunehmend behindert und es bleiben mehr ungeimpfte Kinder längere Zeit seronegativ. Um diese "Lücke" der Seronegativen, vor allem der seronegativen Mädchen, zu schließen, war vorgesehen, die Mädchen, die nicht gegen Röteln geimpft worden sind und/oder die noch seronegativ sind, mit 12 Jahren zu impfen. Die Seronegativität der jungen Frauen hat nicht in demselben Maß zugenommen wie die Seronegativität insgesamt (von 12% 1980 auf 14,4% 1984 - im Gegensatz von 9,8% auf 13,3% bei der Gesamtbevölkerung). Das heißt, daß relativ mehr junge Frauen zwischen 1979/80 und 1983/84 seropositiv geworden sind als junge Männer. Dennoch läßt sich sagen, daß die Immunisierungsaktion von jungen Frauen in Deutschland - anders als in England - auch bis heute keinen statistisch erkennbaren Erfolg gezeitigt hat. Impfkationen bei 10 - 12-jährigen Mädchen wurden vor allem in Großstädten, in städtischen Schulen durchgeführt, nicht so systematisch jedoch im ländlichen Raum, sowie in staatlichen oder privaten Schulen. (Die Probanden dieser Untersuchung stammten aus unterschiedlichen Landesregionen, so daß ein Bias zugunsten einer Gruppe, z.B. Mädchen, die an städtischen Schulen waren, vermieden werden konnte.) Unterschiede in der Durchimpfung bestehen auch zwischen den einzelnen Bundesländern. Im Saarland (10) und in Niedersachsen (54) konnten Impfquoten von 75% bei 12-jährigen Mädchen erreicht werden. In Bayern hingegen ist die Impfbeteiligung der 10 - 13-jährigen Mädchen - laut STICKL (in 10) - 1983 auf 3% bis höchstens 10% abgesunken. Hohe Durchimpfungsraten werden offensichtlich eher - wie das Beispiel o.g. Bundesländer zeigt - durch den Öffentlichen Gesundheitsdienst erreicht, als durch die nie-

dergelassenen Ärzte, wie es in Bayern nach der Einführung des "Bayernvertrags" geschieht (10).

Welche Maßnahmen sind auf Grund obiger Ergebnisse zu treffen? Nachdem die freiwillige Impfung bisher nicht zu dem gewünschten Erfolg geführt hat, und eine Impfpflicht zur Zeit auch nicht durchzusetzen ist, sind wohl gezielte Impfprogramme - auch durch den Öffentlichen Gesundheitsdienst -, wie sie etwa WINDORFER und SCHULZ (54) vorschlagen, das Mittel der Wahl. Zu diesem Programm gehören folgende Punkte:

1. Feststellung des Rötelnimmunstatus bei allen Mädchen im 11. und 12. Lebensjahr und Impfung der noch Seronegativen. Die Motivation und damit die Impfbeteiligung ist nach vorausgehendem Rötelntest erheblich höher als bei Blindimpfung. Bei diesem Vorgehen erreicht man eine Impfbeteiligung von über 90%. Auf die Tatsache, daß zur Feststellung der Seropositivität eine Antikörperbestimmung der Erhebung einer Rötelnanamnese vorzuziehen ist, verweist auch MARSHALL et al. (29) und TWOMEY (51): Die klinische Diagnose von Röteln ist in vielen Fällen (bis zu 50%) nicht korrekt gewesen. Mit neuen effizienten Methoden, wie z.B. der HiG-Test bei dem Blut, aus dem Ohr läppchen entnommen, direkt aufgetragen wird (12), dürften großen Reihenuntersuchungen kein Hindernis mehr im Weg stehen.
2. Den Mädchen zwischen dem 13. und 18. Lebensjahr sollte bei jeder sich bietenden Gelegenheit die Testung des Rötelnimmunstatus und gegebenenfalls die Impfung angeboten werden.
3. Im Rahmen der Beratung von Empfängnisregelung sollte allen Mädchen und jungen Frauen der Rötelntest angeboten werden. Auch LORING (28) erwähnt, daß 50% der Frauen zwischen 15 und 45 Jahren einmal pro Jahr zur Empfängnisregelungsberatung kommen. Deswegen betont auch er die Wichtigkeit, diese Stellen in die Rötelnauklärung miteinzubeziehen.

4. Bei allen Frauen ohne bekannten Rötelnschutz sollte auf jeden Fall noch im Wochenbett eine Rötelnimpfung vorgenommen werden. Damit sollen die Zweit- und Drittgebährenden geschützt werden, die 1978-79 in England doppelt so häufig Embryopathien hatten. Auch andere Autoren (15) betonen die Impfung im Wochenbett. Allerdings sollten die ersten drei Maßnahmen Priorität haben, da 40% der Rötelnembryopathien Erstgeburten sind (37).

Trotz der bisher nachgewiesenen Unschädlichkeit der neuen Impfstoffe für Feten bei Impfung während der Schwangerschaft, insbesondere auch in den ersten 4 - 6 Wochen nach Konzeption (4), sollte eine Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Impfung und 1 - 3 Monate danach ausgeschlossen werden (54).

Zum Vergleich der Rötelntests

Beim Vergleich des HAH-Test mit dem HiG-Test und ELISA fanden sich $2,7 \pm 1,6\%$ (11 von 407 Seren) falsch positive Ergebnisse, d.h. Seren, die im HAH-Test Antikörpertiter von 1:40 und höher hatten, im HiG-Test weniger als 5 mm und z.T. im ELISA unter 1:40 lagen (n=7).

Eindeutig falsch negative Ergebnisse im HAH-Test ($1:<20$), gemessen am ELISA ($1:\geq 40$) gab es zu $1,72 \pm 1,26\%$ (7 von 407 Seren), ebenso viele falsch negative im HiG-Test, gemessen am ELISA.

Der HAH-Test lieferte einige falsch positive Ergebnisse im Vergleich sowohl zum HiG-Test als auch zum ELISA. Auch KURTZ et al. haben festgestellt, daß der HAH-Test gemessen am HiG-test einige falsch positive Ergebnisse bringt (26).

Der HiG-Test hat in keinem Fall ein falsch positives Ergebnis geliefert, d.h. es wurde nie ein Durchmesser von 6mm gemessen bei gleichzeitig negativem HAH-Test ($1:<20$) oder negativem ELISA ($1:<40$). Angesichts dieser Tatsache und der neuen leicht handhabbaren direkten Anwendung (12) scheint sich der HiG-Test zur Reihenuntersuchung anzubieten. Bei den wenigen

falsch negativen Ergebnissen schadet die Impfung nichts. Wird ein Röteln-Test (HAH- oder HiG-Test) während einer Schwangerschaft durchgeführt, und ist das Ergebnis negativ, so sollte mit ELISA nachgetestet werden.

Untersuchungen mit dem HAH-Test sollten auf jeden Fall, zumindest mit dem HiG-Test, kontrolliert werden.

6.4 Varizellen

Die natürliche Durchseuchung mit dem Varizellen-Zoster-Virus hat im 5. und 6. Lebensjahr fast die Hälfte (46,4%) der Bevölkerung erreicht, ab dem 11. Lebensjahr weisen 90% der Bevölkerung Antikörper auf. Da sicher mehr als 90% der Erwachsenen durchseucht sind, erfaßt der ELISA offensichtlich nicht alle Probanden mit Varizellenimmunität. Nach ROGGENDORF besitzen etwa 95% der Bundesbürger Antikörper gegen das Varizellen-Zoster-Virus (36).

Wie ist dieses Ergebnis im Verhältnis zu Überlegungen einer erweiterten Impfindikation zu sehen (s. 3.4)?

Die bisherige Varizellen-Impfindikation gilt für Kinder und Jugendliche, die unter einer vorübergehenden oder zu erwartenden Schwächung des Immunsystems leiden (Kinder mit lymphatischer Leukämie, M. Hodgkin o.ä. in Remission, Kinder mit soliden Tumoren vor Chemo- oder Radiotherapie, Kinder vor geplanter Steroidtherapie; vgl. 14; 9).

Es ist bekannt, daß eine Varizelleninfektion während der Schwangerschaft eine Gefahr für den Embryo bzw. den Neugeborenen darstellen kann (s. 2.4 und 3.4). Der einzige Schutz dagegen ist bisher die Varicellazosterimmungsglobulingabe, welche allerdings sehr kostspielig ist (36). Soll man aus diesem Grund alle noch windpockenempfindlichen jungen Frauen impfen?

Auch bei den Windpocken im Kindesalter - und fast jeder ist bisher im Lauf seines Lebens infiziert worden - kann es zu

seltenen, aber doch gefährlichen Komplikationen kommen (s. 2.4). Ist deswegen die generelle Impfung anzuraten? Vor der Einführung einer generellen Impfung müssen die erwarteten Vorteile gegenüber möglicherweise auftretenden Nachteilen abgewogen werden. Mit einer generellen Impfung würde man die natürliche Durchseuchung durchbrechen. Da es aber kaum möglich sein wird alle Kinder zu impfen - man denke nur an die Masern-, Mumps-, oder Rötelnimpfungen - , wird ein mehr oder weniger großer Teil ungeimpft und damit zugleich ein größerer Anteil der Bevölkerung (wegen der mangelnden Ansteckungschance) ungeschützt sein als es heute der Fall ist. Damit wären auch mehr junge Frauen windpockenempfindlich als heute. Wir stünden dann mit den Windpocken vor einem größeren Problem als in der Situation heute, vor einer generellen Impfkation. (Vgl. auch dazu die Studie von EHRENGUT et al. über den Immunstatus von Röteln und Rötelnembryopathie in Hamburg und in Mali (11), s. auch 6.3)

So ist wohl für die nächste Zeit die Einführung der generellen Varizellenimpfung mit größter Vorsicht zu überlegen. Daß die bisherigen Impfindikationen bleiben sollen, ist wohl unbestritten.

Ein gezielte Impfung windpockenempfindlicher junger Frauen wäre durchaus zu befürworten. Allerdings müßte dazu der Impfstoff noch weiter und über längere Zeit getestet werden (14) und die Möglichkeiten zur Erfassung der noch varizellenempfindlichen Frauen geprüft werden. Auch mit dem ELISA lassen sich nicht alle Geschützten erfassen.

6.5 Tuberkulose

Von den 1204 Medizinstudenten, die in dieser Studie einbezogen wurden, gaben 15 (1,25%) an, daß sie schon einmal an Tuberkulose erkrankt waren.

Der Großteil dieser Studenten war zwischen 21 und 25 Jahre

alt. Die durchschnittliche, jährliche Inzidenz über die letzten 22 - 29 Jahre lag somit etwa zwischen 43 - 57/100 000. Dies entspricht der Landes - bzw. Bundesstatistik, wenn man Altersstruktur und die jährliche Abnahme von ca. 9% miteinbezieht. (Auf je 100 000 Einwohner in Bayern 1981: 47,4; 1982: 44,2; 1983: 40,9; in der Bundesrepublik 1980: 42,1; 1981: 37,9; 1982: 35,2 (2)).

11,5% der Studenten wußten sicher, daß sie BCG-geimpft worden waren, 45,8% gaben an, mit Sicherheit nicht geimpft worden zu sein. Die tatsächliche Impfquote dürfte erheblich über den 11,5% liegen, zumal bis 1975 generell die Säuglinge geimpft werden sollten. In den Bundesländern wurde um die Zeit von 1960 ab sehr unterschiedlich verfahren, in Bayern z.B. wurden je nach Geburtsklinik teils alle Neugeborenen, teils nach besonderen Wunsch der Eltern geimpft. Nach KESSLERs Untersuchung des Immunstatus von Kindern aus Wien 1978, waren dort die Kinder zu über 95% mit BCG geimpft worden (24). In Bayern liegt die Impfquote 1983 bei den im selben Jahr Geborenen bei 21,4% (2).

Von den 61 Studenten, die sicher wußten, daß sie als Säugling BCG-geimpft worden waren, waren im Tuberkulintest nach Mendel-Mantoux mit 5 - 10 TE 67,2% positiv. Auch wenn man annimmt, daß bei einzelnen eine Boosterung stattgefunden hat, so ist es jedoch für den Großteil wahrscheinlich, daß die positive Reaktion auf die Impfung zurückzuführen ist. Man darf also annehmen, daß die durch Impfung erworbene Immunität bzw. Reaktivität nicht nur 8 - 12 Jahre (s. 2.7), sondern zu einem Großteil über 20 Jahre vorhält. Dies entspricht den Untersuchungen an Schulkindern in England, wo nach BCG-Impfung über 15 Jahre eine Schutzwirkung bei bis zu 70% berechnet wurde (53, S.5.244).

Nach eigenen Angaben als Säugling nicht geimpfte Studenten waren in einem früheren Tuberkulintest - anamnestisch - zu 16,6% positiv, im Test der vorliegenden Untersuchung reagierten 19,9% positiv. Nach SPIESS (45) gelangen die Kinder - ungeimpft - zu 90% tuberkulinnegativ ins Erwachsenenalter (s. 2.7). Wie sind Raten von 16,6% bzw. 19,9% zu erklären? Fragt man alle - ohne Rücksicht auf ihre Impfanamnese - nach dem Ergebnis des früheren Tuberkulintest, so sind 26,7% (27,2% der 21 - 25-Jährigen, 26,0% der über 25-Jährigen) tuberkulinpositiv. Ähnliche Zahlen ergaben sich bei dem jetzt durchgeführten Test: 26,2% reagierten positiv (25,6% der 21 - 25-Jährigen, 29,8% der über 25-Jährigen). Diese Zahlen sind mit Sicherheit auf die frühere Impfung zurückzuführen. Wie oben gezeigt wurde, hält die Schutzwirkung der Impfung zum Großteil (60 - 70%) über 15 Jahre vor, die Tuberkulinreaktion über 20 Jahre. Setzt man an, daß die Tuberkulinallergie zu 60 - 70% über 20 Jahre angehalten hat, so hieße dies, daß ca. 35 - 41% der Teilnehmer am Tuberkulintest geimpft worden sind. Für die 16,6% bzw. 19,9% Tuberkulinpositiver mit angeblich negativer Impfanamnese bedeutet dies, daß sie wahrscheinlich größtenteils doch geimpft worden sind.

Ein Teil der Studenten (248) hatte an beiden Tests teilgenommen, so daß die Ergebnisse individuell verglichen werden konnten. Dabei ergaben sich Fluktuationen: 11,5% von im früheren Test negativ Reagierenden waren im jetzigen Test positiv; 32,3% von mit früher positiver Ablesung waren jetzt negativ. Was sind die möglichen Ursachen davon? Bei den 11,5%, die positiv geworden sind, kann es sich um - was unwahrscheinlich ist - eine Neuinfektion handeln oder um eine Boosterung der früheren Impfung durch Wildinfektion in den meßbaren Bereich hinein. Die dritte und wahrscheinlichste Möglichkeit ist die, daß sie - bei lange zurückliegender

Impfung - im früheren Test mit einer geringeren Dosis (z.B. nur weniger als 5 TE) getestet wurden, auf die sie nicht ansprachen, jetzt aber mit einer höheren Dosis (10 TE) die noch gering vorhandene Reaktivität erfaßt werden konnte. Bei denen, die in der Zwischenzeit negativ geworden sind, ist die Reaktivität entweder allmählich unter die 10 TE-Grenze abgesunken, oder sie wurden - was sehr unwahrscheinlich ist - im früheren Test mit einer höheren Dosis (z.B. mit 100 TE) getestet.

Auch stellte HERTL 1984 fest, daß die Sensibilität für Tuberkulin im letzten Jahrzehnt abgenommen hat (19).

Was folgt aus den hier gewonnenen Ergebnissen?

Im Tuberkulintest kann selbst bei Erwachsenen nicht unterschieden werden, ob eine positive Ablesung auf eine echte Tuberkuloseinfektion zurückzuführen ist, oder ob sie durch eine vorausgegangene BCG-Impfung verursacht worden ist. Starkreagenten sollten eher zu den Infizierten gerechnet und einer Röntgenkontrolle zum Ausschluß einer Erkrankung unterzogen werden. Somit reicht der Tuberkulintest zur Bestimmung der Prävalenz allein nicht aus. Da auch heute noch in Bayern unsystematisch - teils alle, teils keine Neugeborenen geimpft werden - wird die Tuberkulintestung noch weitere 20 Jahre schwer interpretierbar sein.

Die Auseinandersetzung um die Frage, ob generell alle Kinder BCG-geimpft werden sollen (s. 2.7), erscheint in diesem Licht gerechtfertigt. STICKL und PACHLER fordern entschieden die BCG-Impfung der Neugeborenen mit dem Hinweis auf die nur schwer diagnostizierbare und oft zu spät diagnostizierte tuberkulöse Meningitis bei Säuglingen und Kleinkindern (48). Auf jeden Fall müssen durchgeführte Impfungen genau dokumentiert werden, - individuell beim Hausarzt und im Impfpfaß, kollektiv in Impfkatastern -; nur so ist das Ergebnis einer

späteren Tuberkulintestung sinnvoll beurteilbar.

Die andere Position in der Frage der Tuberkuloseprophylaxe befürwortet den völligen Verzicht auf die generelle Säuglingsimpfung, um mittels Tuberkulintests die Neuinfektionen - in Abgrenzung zu Impfungen - wirkungsvoller erfassen zu können. (Damit wären auch die BCG-Nebenwirkungen, wie sie z.B. PELTOLA et al. (33) beschreiben, vermeidbar. - Eine BCG-Impfung ist nur für spezielle Indikationen vorgesehen: s. 2.7) Statt dessen müßten alle Kinder jährlich ein- bis zweimal tuberkulingetestet werden. Zugleich sollte ein Tuberkulinkataster eingeführt werden (38).

Die Tuberkulintestung und das Anlegen von Tuberkulinkatastern ist jedoch nur sinnvoll, wenn bei der Tuberkulintestung falsch negative Ergebnisse vermieden werden. "Einwandfrei negative Tuberkulinreaktion" (Bundesseuchengesetz) muß angesichts der geringeren Tuberkulinsensibilität heute heißen: tuberkulinnegativ bis GT 100 nach Mendel-Mantoux (19).

Unter diesen Kautelen kann sich - wie SPIESS 1975 vorschlägt - die Röntgenkontrolle, z.B. bei Einstellungsuntersuchungen, auf Tuberkulinreagenten beschränken (41).

Daß die Röntgendiagnostik nur bei Risikopersonen erfolgversprechend ist, geht aus der Tatsache hervor, daß bei den 1200 Studenten mit Tuberkulintest allen positiv Reagierenden eine Röntgenthoraxaufnahme angeboten wurde, die in der zentralen Röntgenabteilung des Hauses durchgeführt und ausgewertet wurde. Es ließen sich nur diejenigen nicht röntgen, bei denen erst vor kurzer Zeit eine Thoraxaufnahme durchgeführt worden war. Obzwar 26% von 1200 Studenten positiv reagierten, wurde kein Fall von aktiver Tuberkulose entdeckt.

7. Zusammenfassung

Für Masern, Mumps, Röteln, Varizellen und Tuberkulose wurden Untersuchungen zum Immunstatus der letzten Jahre durchgeführt, deren Ergebnis Grundlage für eine zukünftige Impfpolitik sein kann.

Die natürliche Durchseuchung mit Masern wurde an 728 Seren von Kindern und Jugendlichen zwischen einem und 18 Jahren, die nicht gegen Masern geimpft waren, mittels des Hämagglutinationshemmtest (HAH-Test) bestimmt. Die Seren stammten aus den Jahren 1975 - 1980. Es zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der Seropositivität über die ersten zehn Lebensjahre. Ab dem 11. Lebensjahr stieg der Anteil der Seropositiven nicht mehr über 90% (Titer $1: \geq 32$). Dies liegt an der zunehmenden Abnahme der Titerhöhe ab dem 10. Lebensjahr, erkennbar am Rückgang des geometrischen Mitteltiters. Ob die Masernimpfungen seit Mitte der sechziger Jahre bereits die Durchseuchung verzögert haben, bleibt offen. Eine weitere Verschiebung der Immunisierung bis in das Erwachsenenalter steht zu befürchten, wenn die Impfbeteiligung der Kinder unvollständig bleibt wie bisher. Eine Zunahme der Komplikationen insgesamt statt einer Abnahme wäre somit möglich.

Zur Bestimmung der natürlichen Mumpsdurchseuchung wurden 633 Seren von ein bis 18-jährigen, nicht gegen Mumps geimpften Probanden aus den Jahren 1975 - 1980 verwendet. Der Prozentsatz von eindeutig positiven Antikörpertitern ($1: \geq 32$ im HAH-Test) stieg bis zur Altersgruppe der 7 - 10-Jährigen kontinuierlich an und blieb von da an konstant bei 55%. Mumpsantikörper haben, wenn auch zum Teil nur in geringer Höhe, 80 - 90%. Auch hier besteht eine ähnliche Tendenz wie bei Masern. Aufgrund der ebenfalls noch recht unvollständigen Durchimpfung können sich auch bei Mumps folgenschwere Immunitätslücken im Erwachsenenalter entwickeln.

Der Rötelnimmunstatus wurde an 731 Seren von ungeimpften ein bis 18-jährigen Kindern und Jugendlichen (1975 - 1980) und an 407 Seren junger Erwachsener (188 weiblich, 219 männlich, 1983/84) ermittelt. Der Anteil der eindeutig Seropositiven ($1 \geq 40$ im HAH-Test) stieg bis zum Erwachsenenalter auf 70%. Die jungen Erwachsenen selbst waren zu 82% (HAH-Titer $1 \geq 40$) seropositiv. Die Seren der männlichen Probanden waren zu einem geringeren Anteil seronegativ (2,1%) als die der weiblichen, der geometrische Mitteltiter ($1 \geq 40$) der jungen Männer ($1:175$) war signifikant höher als der der jungen Frauen ($1:122$). Der Immunstatus junger Erwachsener hat sich im Vergleich zu 1979/80 nur wenig geändert: Nach wie vor sind die jungen Männer zu einem höheren Anteil seropositiv (1983/84: um 4,2%; 1979/80: 6,9%; HAH-Titer $1 \geq 40$) als die jungen Frauen. Die Gesamtdurchseuchung scheint zwischen 1979 und 1983 geringer geworden zu sein (1983/84: 3,5% mehr Seronegative, $1 < 10$). Die Tatsache, daß 1983/84 nur 80% der jungen Frauen die als sicher geltenden Antikörpertiter von $1 \geq 40$ besitzen (85 - 88%: $1 \geq 10$), ist Hinweis dafür, daß das Ziel, alle Frauen im gebärfähigen Alter vor Röteln zu schützen bei uns - im Gegensatz zu anderen Ländern - noch weit entfernt ist. Maßnahmen zur Verbesserung dieser Situation werden diskutiert.

Neben dem Immunstatus wurde der hier zur Rötelnantikörperbestimmung verwendete Hämagglutinationshemmtest (HAH-Test) auf seine Zuverlässigkeit hin untersucht. Er wurde dazu mit dem Hämolysen-in-Gel-Test (HiG-Test) und teilweise mit dem Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) verglichen. Dabei zeigte sich, daß der HAH-Test einige, wenn auch nur wenige, falsch positive Ergebnisse liefert (2,7%). Zur Rötelnantikörperbestimmung sollte der HAH-Test daher zumindest mit dem HiG-Test kontrolliert werden, wenn Titer von $1 \leq 40$ vorliegen. 1,7% der Seren, die im HAH- und im HiG-Test negativ waren, reagierten im ELISA positiv mit $1 \geq 40$.

Zur Durchseuchungsbestimmung von Varizellen wurden 1983/84 154 Seren von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen willkürlich nach Altersgruppen ausgewählt und mittels ELISA auf Antikörper untersucht. Im Gegensatz zur früher üblichen Komplementbindungsreaktion (KBR) erfaßt der ELISA nicht nur Antikörper frisch Infizierter, sondern mit über 90%-iger Sicherheit auch die Antikörper früher Infizierter ($1: \geq 40$). Nach einem kontinuierlichen Anstieg Antikörper-Positiver bis zum 11. Lebensjahr ist ein gleichbleibender Anteil von 90% erreicht. Eine aktive Impfung gegen Varizellen sollte weiterhin nur der speziellen Indikationsgruppe vorbehalten bleiben (vor allem Kindern und Jugendlichen mit schweren Schäden des Immunsystems).

An der Tuberkulosedurchseuchungsstudie (Tuberkulintests und Anamnese) beteiligten sich 1204 Medizinstudenten des 1. klinischen Semesters. Bei 682 konnte ein Tuberkulintest nach Mendel-Mantoux mit 10IE i.c. ärztlich dokumentiert werden. Anamnestisch und nach dem durchgeführten Test waren 26% der Studenten tuberkulinpositiv. Diese Zahl ist zum Großteil auf frühere BCG-Impfungen zurückzuführen. Die BCG-Impfung scheint länger als bisher vermutet, teilweise bis über 20 Jahre, die Tuberkulinallergie zu erhalten. Der Tuberkulintest als einzige Maßnahme zur Feststellung der Tuberkuloseinfektion erweist sich als problematisch, wenn keine genaue Impfdokumentationen bzw. typische Impfnarben vorliegen. Möglichkeiten zur genaueren TBC-Kontrolle werden diskutiert.

8. Literaturverzeichnis

- (1) BACHMANM, K.D., EWERBECK, H., JOPPICH, G.,
KLEIHAUER, E., ROSSI, E., STALDER, G.R.: Pädiatrie
in Praxis und Klinik. Stuttgart 1980
- (2) BAYERISCHES LANDESAMT FÜR STATISTIK UND
DATENVERARBEITUNG:
Statistisches Jahrbuch 1984 für Bayern. München 1984
- (3) BEHRMAN, R.E., VAUGHAN, V.C., NELSON, W.:
Nelson Textbook of Pediatrics.
Philadelphia 1983
- (4) CENTER FOR DISEASE CONTROL: Rubella Vaccination
During Pregnancy - United States, 1971-1982.
MMWR 32 (1983): 429,431-2,437
- (5) CHRISTIE, A.B.: Mumps: epidemic parotitis. In
WEATHERALL(l.c.), 5.73-76
- (6) CITRON, K.M., GIRLING, D.J.: Tuberculosis. In
WEATHERALL(l.c.), 5.237-45
- (7) CLARKE, M., BOUSTRED, J., SCHILD, G.C., SEAGROAD, V.,
POLLOCK, T.M., FINLAY, S.E., BARBRA, J.A.J.: Effect of
Rubella Vaccination on Serological Status of Young
Adults in United Kingdom. Lancet, June 9, 1979: 1224-26
- (8) CLARKE, M., STITT, J., SEAGROAT, V., SCHILD, G.C.,
POLLOCK, T.M., FINLAY, S.E., BARBARA, J.A.J.: Rubella
Antibody Status of Young Adults in U.K.. Lancet,
March 8, 1980: 537-38
- (9) DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR SOZIALPÄDIATRIE:
Zur Prophylaxe der Varizellen bei schwangeren Frauen.
Sozialpädiatrie 6 (1984): 405-406
- (10) EBELING, J., GOCKEL, L.: Bedenkliche Tendenzen in der
gegenwärtigen Impfpolitik. der kinderarzt 15 (1984):
1320-24
- (11) EHRENGUT, W., AGRHALY, A., FÖRSTER, A., KOUMARE, B.,
DIALLO, D.: Die Unterschiede in der Röteldurchseuchung
in Mali und Hamburg und ihre Konsequenzen.
Klin. Pädiat. 196 (1984): 378-81
- (12) EINARSDOTTIR, B., RAFNAR, B.: Direct HIG Test for
Rubella Antibodies. J. of Medical Virology 5 (1980):
303-308

- (13) GENZ, H.: BCG-Impfung. In BACHMANN(l.c.), 12.147-48
- (14) GERSHON, A.A.: Live Attenuated Varicella Vaccine. *pediatric annals* 13 (1984): 653-56
- (15) GOLDWATER, P.N., QUINEY, J.R., BANATVALA, J.E.: Maternal Rubella at St. Thomas Hospital: Is there a Need to Change British Vaccination Policy? *Lancet*, December 16, 1978: 1298-1300
- (16) HASELOFF, O.W., HOFFMANN, H.J.: Kleines Lehrbuch der Statistik. Berlin 1970
- (17) HAYDEN, G.F., PREBLUD, S.R., ORENSTEIN, W.A., CONRAD, J.L.: Current Status of Mumps and Mumps Vaccine in the United States. *Pediatrics* 62 (1978): 965-69
- (18) HEIN, H.: Erfolge der Impfung gegen Masern und Mumps. *Öff. Gesundh.-Wes.* 44 (1982): 313 -315
- (19) HERTL, M.: Aktuelle Probleme der Tuberkulindiagnostik. *Sozialpädiatrie* 6 (1984): 380-83
- (20) HINMAN, A.R., EDDINS, D.L., KIRBY, C.D., ORENSTEIN, W.A., BERNIER, R.H., TURNER, P.M., BLOCH, A.B.: Progress in Measles Elimination. *JAMA* 247 (1982): 1592-95
- (21) HUBER, E.G., RANNON, L., GALFFY, G.: Langzeitstudie nach Masernimpfung. *Pädiatrie und Pädologie* 11 (1976): 72-76
- (22) JUEL-JENSEN, B.E.: Varicella-zoster virus infections: chickenpox and zoster. In WEATHERALL(l.c.), 5.57-61
- (23) JUST, M.: Rentiert die Masern- und/oder Mumpsimpfung für schweizerische Verhältnisse? *Schweiz.med. Wschr.* 108 (1978): 1763 - 68
- (24) KESSLER, Th.: Impfstatus der Kinder im Raum von Wien. *Wiener klin. Wschr.* 90 (1978): 835-38
- (25) KOPLAN, J.P., PREBLUD, S.R.: A Benefit-Cost Analysis of Mumps Vaccine. *Am.J.Dis. Child.* 135 (1982): 362-64
- (26) KURTZ, J.B., MORTIMER, P.P., MORTIMER, P.R., MORGAN-CAPNER, P., SHAFI, M.S., WHITE, G.B.B.: Rubella antibody measured by radial haemolysis. Characteristics and performance of a simple screening method for use in diagnostic laboratories. *J. Hyg. Camb.* 84 (1980): 213-23

- (27) LICHTENTHAELER, Ch.: Geschichte der Medizin.
Köln-Lövenich 1975
- (28) LORING, J.A.: The Rubella Immunity Gap (Letter to the Editor). Lancet, June 30, 1979: 1400
- (29) MARSHALL, W.C., DUDGEON, J.A., STARK, O.: The Rubella Immunity Gap (Letter to the Editor). Lancet, June 16, 1979: 1289-90
- (30) MARSHALL, W.C.: Measles. In WEATHERALL(l.c.), 5.77-80
- (31) Measles - United States, 1983. MMWR 33 (1984): 105-108
- (31a) MILLER, E., CRADOCK-WATSON, J.E., POLLOCK, Th.M.: Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. Lancet, Oct. 9, 1982: 781-84
- (32) OEHME, J.: Varizellen, Herpes Zoster. In BACHMANN(l.c.), 12.28-31
- (33) PELTOLA, H., SALMI, I., VAHVANEN, V., AHLQUIST, J.: BCG vaccination as a cause of osteomyelitis and subcutaneous abscess. Archives of Disease in Childhood 59 (1984): 157-161
- (34) PHILLIPS, C.F.: Mumps. In BEHRMAN(l.c.), 770-72
- (35) PILARS DE PILAR, C.E., EPP, CH., HELLEIN, G., SPIESS, H.: Antikörper bei jungen Erwachsenen und Kindern - Folgerungen für Impfungen gegen Röteln, Masern, Mumps, Diphtherie und Tetanus. Mschr. Kinderheilk. 130 (1983): 343 - 45
- (36) ROGGENDORF, M.: Varizellenprophylaxe in der Schwangerschaft. pädiat. prax. 30 (1984): 71-71
- (37) Rubella: Who Needs a Blood Test? (Editorial). Lancet, June 23, 1979: 1329-31
- (38) SCHMID, P. Ch.: Aktuelle Tuberkulindiagnostik. Dt. Ärzteblatt 81 (1984): 2299-2304
- (39) SCHMITT, L.: Durchimpfungsgrad der Zehnjährigen bei Poliomyelitis, Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Masern und Mumps. Öff. Gesundh.-Wes. 46 (1984): 494-96

- (40) SPIESS, H.: Die Rötelschutzimpfung aus der Sicht des Kliniklers. In DEUTSCHES GRÜNES KREUZ: Viruslebendimpfungen, 95-102 o.J.
- (41) SPIESS, H.: Zur Bedeutung des Sprechens für die Bakterienübertragung und der Tuberkulinprobe für die Tuberkuloseerkennung. Mschr. Kinderheilk. 123 (1975): 495-97
- (42) SPIESS, H.: Schutzimpfung gegen Mumps. Therapiewoche 21 (1976): 3534-36
- (43) SPIESS, H.: Schutzimpfungen. I. Was hat sich bewährt? Münch.med.Wschr. 121 (1979): 489-92
- (44) SPIESS, H.: Schutzimpfungen. II. Indiziert unter besonderen Verhältnissen. Münch.med.Wschr. 121 (1979): 523-24
- (45) SPIESS, H.: Tuberkulose und nichttuberkulöse Mykobakteriosen. In BACHMANN(1.c.), 12.126-47
- (46) STARKE, G., GERIKE, E., HLINAK, P.: Die Masern-immunprophylaxe in der DDR und die gegenwärtig erreichten Ergebnisse des Masernbekämpfungsprogrammes. Z. ges. Hyg. 26 (1980): 881-85
- (47) STEHR, K.: Mumps. In BACHMANN(1.c.), 12.37-42
- (48) STICKL, H.: Wie können wir uns von den Masern befreien? der kinderarzt 15 (1984): 1038-39
- (49) TAKAHASHI, M., OTSUKA, T., OKUNO, Y., et. al.: Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. Lancet 1974,2: 1288-90
- (50) TOBIN, J.O'H.: Rubella. in WEATHERALL(1.c.), 5.80-82
- (51) TWOMEY, J.: Rubella-Immunity Gap (Letter to the Editor). Lancet, May 19, 1979: 1088
- (52) VIVELL, O. Röteln. In BACHMANN(1.c.), 12.19-21
- (53) WEATHERALL, D.J., LEDINGHAM, J.G.G., WARREL, D.A.(ed.): Oxford Textbook of medicine. Oxford 1983
- (54) WINDORFER, A., SCHULZ, W.: Rötelnimpfung und Schwangerschaftsausschluß. Sozialpädiatrie 6 (1984): 618-21
- (55) ZIMMERMANN, H., FUCHSHUBER, A.: Die Masern-Mumps-Röteln-Impfung einmal anders gesehen. der kinderarzt 15 (1984): 1488-89

Lebenslauf

Hans Georg von Manz,

- 1955 10. Juli, in München geboren als Sohn von Karl von Manz, Oberstleutnant und Sozialgerichtsrat, und Alice von Manz, geb. Bartek, Ärztin
- 1961 - 1965 Besuch der Volksschule des Katholischen Familienwerks e.V., München
- 1965 - 1974 Besuch des humanistischen Wilhelmsgymnasium, München
- 1974 Abitur
- 1974 - 1977 Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
Studium der Philosophie an der Hochschule für Philosophie S. J., München
- 1975 - 1983 Stipendiat der Konrad-Adenauer-Stiftung
- 1976 Bakkalaureat in Philosophie
- 1977 Ärztliche Vorprüfung
- 1977 - 1978 Auslandsstipendium der Konrad-Adenauer-Stiftung: Studien- und Forschungsaufenthalt an der University of Southern California, Los Angeles, USA
- 1978 - 1984 Weiterstudium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
Weiterstudium der Philosophie an der Hochschule für Philosophie S. J., München
- 1980 Magister Artium in Philosophie (Philosophische Anthropologie, Kommunikationswissenschaften, Biologische Grenzfragen)
- 1982 - 1983 Praktisches Jahr:
Augenheilkunde an der Universitätsklinik, München
Chirurgie an der University of Otago, Wellington, Neuseeland und an der Universitätsklinik, München
Innere Medizin an der Harvard Medical School, Boston, USA
- 1984 ECFMG bestanden
Ärztliche Prüfung bestanden
Approbation als Arzt
Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität der Bundeswehr, München

